

10/509795

509,795

(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

Rec'd PCT/PTC 29 SEP 2004

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局(43) 国際公開日  
2003年12月11日 (11.12.2003)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 03/101968 A1

(51) 国際特許分類<sup>7</sup>: C07D 231/56, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 471/04, 495/04, 519/00, 471/08, 487/04, 401/06, 405/14, 409/06, 403/04, 401/14, 413/14, 417/12, 413/12, 405/06, 403/06, 417/14, 413/04, 403/04, A61K 31/416, 31/4162, 31/437, 31/43, 31/444, 31/422, 31/4196, 31/454, 31/496, 31/5377, 31/506, 31/497, 31/42, 31/4985, 31/4439, 31/4196, 31/4178, 31/4184, 31/427, 31/55, 31/454, 31/4245, 31/407, A61P 21/00, 25/00, 25/14, 25/16, 25/28, 29/00, 37/06, 43/00

ドつくばね第2寮204 Ibaraki (JP). 寺内 太郎 (TERAUCHI, Taro) [JP/JP]; 〒305-0035 茨城県つくば市松代3-17-17 バインハイツ201 Ibaraki (JP). 直江 吉充 (NAOE, Yoshimitsu) [JP/JP]; 〒305-0854 茨城県つくば市上横場2574-20-B102 Ibaraki (JP). 元木 貴史 (MOTOKI, Takafumi) [JP/JP]; 〒305-0005 茨城県つくば市天久保2-23-5 メゾン学園301号室 Ibaraki (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/06777

(74) 代理人: 古谷 聡, 外 (FURUYA, Satoshi et al.); 〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町2-17-8 浜町花長ビル6階 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2003年5月29日 (29.05.2003)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2002-158467 2002年5月31日 (31.05.2002) JP  
特願2003-153 2003年1月6日 (06.01.2003) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): エーザイ株式会社 (EISAI CO., LTD.) [JP/JP]; 〒112-8088 東京都文京区小石川4丁目6番10号 Tokyo (JP).

(72) 発明者: および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 大井 紀人 (OHI, Norihito) [JP/JP]; 〒300-0312 茨城県稲敷郡阿見町南平台1-12-7 Ibaraki (JP). 佐藤 信明 (SATO, Nobuaki) [JP/JP]; 〒300-0844 茨城県土浦市大字乙戸1032-19 Ibaraki (JP). 副島 太啓 (SOEJIMA, Motohiro) [JP/JP]; 〒305-0005 茨城県つくば市天久保4-8-7 ESPERA DOMO 1-102 Ibaraki (JP). 土幸 隆司 (DOKO, Takashi) [JP/JP]; 〒305-0061 茨城県つくば市稲荷前9-7 エラン

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

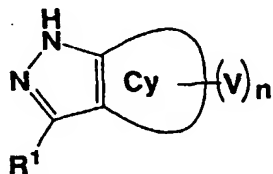
(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:  
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PYRAZOLE COMPOUND AND MEDICINAL COMPOSITION CONTAINING THE SAME

(54) 発明の名称: ピラゾール化合物およびこれを含んでなる医薬組成物



(I)

(57) Abstract: A novel compound having excellent JNK inhibitory activity. It is a compound represented by the following general formula or a salt thereof. (I) In the formula, R<sup>1</sup> represents -(CO)<sub>n</sub>-(NR<sup>a</sup>)<sub>n</sub>-(CR<sup>b</sup>=CR<sup>c</sup>)<sub>n</sub>-Ar (wherein R<sup>a</sup>, R<sup>b</sup>, and R<sup>c</sup> each independently represents hydrogen, halogeno, hydroxy, optionally substituted C<sub>1-6</sub> alkyl, etc.); Cy means a 5- or 6-membered aromatic heterocycle; and V's each independently means -L-X-Y [wherein L means a single bond, optionally substituted C<sub>1-6</sub> alkylene, etc.; X means a single bond, -A- (wherein A represents NR<sup>2</sup>, O, CO, S, SO, or SO<sub>2</sub>), etc.; and Y means hydrogen, halogeno, nitro, etc.].

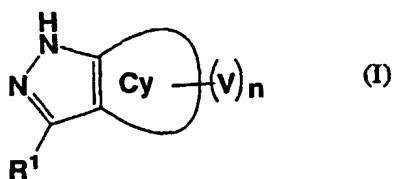
[続葉有]

WO 03/101968 A1



## (57) 要約:

本発明は、優れた JNK 阻害作用を有する新規化合物を提供する。すなわち、下記一般式で表される化合物またはその塩を提供する。



式中、 $R^1$ は式 $-(CO)_h-(NR^a)_j-(CR^b=CR^c)_k-Ar$ （前記式中 $R^a$ 、 $R^b$ および $R^c$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基等を示す；

$Cy$ は5または6員芳香族複素環を意味する；

$V$ はそれぞれ独立して式 $-L-X-Y$ （式中、 $L$ は単結合、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基等を意味する； $X$ は単結合または式 $-A-$ （式中、 $A$ は $NR^2$ 、 $O$ 、 $CO$ 、 $S$ 、 $SO$ または $SO_2$ を示す）等を意味する； $Y$ は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基等を意味する）。



## 明細書

ピラゾール化合物およびこれを含んでなる医薬組成物

## 技術分野

本発明は、タンパク質リン酸化酵素（プロテインキナーゼ）、特にJNKプロテインキナーゼに対し優れた阻害作用を示す新規なピラゾール化合物に関する。

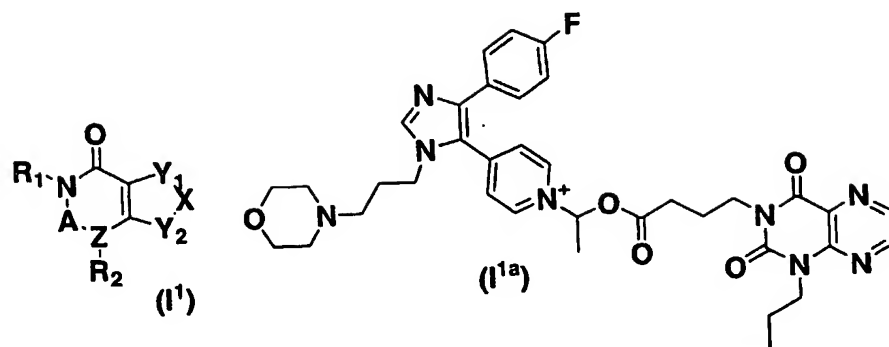
## 従来技術

Mitogen-activated protein kinase（以下、「MAPK」という。）によるカスケードは、酵母から人に至るまで普遍的に存在し、細胞内情報伝達経路のひとつとして非常に重要な役割を果たしている。哺乳動物細胞におけるMAPK関連のキナーゼとしては、特に、extracellular signal-regulation kinase（ERK）、p38、c-Jun amino-terminal kinase（JNK；或いはSAPK（=stress-activated protein kinase）とも呼ばれる）の3種類が良く知られている。SAPKはラットから見いだされたJNKの相同体であり、そのisoform群は対応するJNKのisoform群のそれぞれに対して90%以上同等なアミノ酸配列を保持していることが知られている（Nature, 369, 156, 1994）。近年になってMAPKに關与する活性化因子が多数同定され、それに伴いERK、p38、JNKを活性化するそれぞれの経路が機能的に異なった役割を担っていることが明らかになってきた。特に、JNK系は以下に示すような理由から医学的および薬学的に価値のある細胞内情報伝達経路の一つと考えられる。JNKは、例えば腫瘍壊死因子 $\alpha$ （TNF- $\alpha$ ）やインターロイキン-1（IL-1）といったサイトカインや、heat shock、紫外光（UV）、X線、等の細胞に対するストレス要因によって活性化され、細胞の増殖や分化だけでなくアポトーシス（細胞死）を誘導する重要な情報伝達経路と考えられている（Science, 270, 1326, 1995）。JNKは、c-JunのN末端のSer63およびSer73をリン酸化するものとして見出されたが（Nature, 353, 670, 1991）、現在ではATF-2やElk-1といった多くの転写因子をリン酸化しその活性を調節していることが明ら

かとなっている (EMBO J., 15, 2760, 1996)。JNKにはJNK 1、JNK 2、JNK 3の3種類が存在する。JNK 1およびJNK 2は殆どの組織で発現しているのに対し、JNK 3は脳において特に高い発現を示す (Neuron, 14, 67, 1995; Neuron, 22, 667, 1999)。JNK 1、あるいはJNK 2のノックアウトマウスの解析によると、これらのJNKはT細胞の分化や活性化に重要な役割を果たしていることが明らかとなっている (J. Exp. Med., 193, 317, 2001)。また、JNK 1のノックアウトマウスの解析では、肥満によって引き起こされるインスリン抵抗性や2型糖尿病などの代謝異常症候群の発症におけるJNK 1の重要性が示唆されている (Nature, 420, 333, 2002)。一方で、JNK 3のノックアウトマウスでは、興奮性アミノ酸レセプターアゴニストであるカイニン酸によって惹起される痙攣に対して耐性を示し、正常のマウスではその後に海馬の神経細胞で認められるアポトーシスがJNK 3のノックアウトマウスでは見られなかったとの報告もある (Nature 389, 865, 1997)。培養神経細胞を用いた研究では、神経栄養因子除去などによるアポトーシスの誘導にc-Junのリン酸化が必須であることが証明されていることから (Neuron 14, 927, 1995; J. Neurosci. 18, 751, 1998)、JNKは神経細胞のアポトーシス誘導に重要な役割を果たしていると考えられる。アルツハイマー病やパーキンソン病といった神経変性疾患では、その神経変性過程におけるアポトーシスの重要性が指摘されているが (Nature 407, 802, 2000)、これらの疾患モデル動物を用いた検討 (Proc Natl Acad Sci USA, 98, 10433, 2001; J. Neurosci. 22, 3376, 2002)や患者死後脳を用いた解析 (Neuron, 14, 67, 1995; J. Neurochem., 76, 435, 2001)により、JNKがアルツハイマー病やパーキンソン病における神経変性に関与している可能性を示唆する結果が蓄積されつつある。

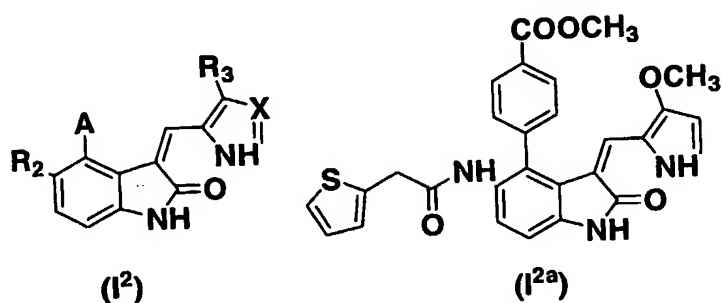
これまでに、JNK阻害作用を有する低分子物質に関し例えば以下の報告がなされている。

[1]一般式 (I<sup>1</sup>)



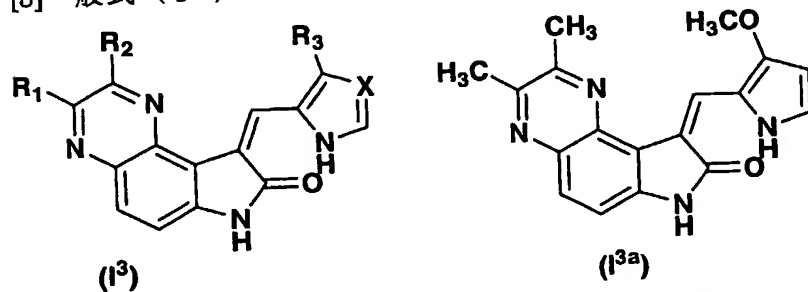
で表わされる抗炎症作用を有する化合物とその具体的態様として式 (I<sup>1a</sup>) で表わされる化合物 (WO 00/00491)。

[2]一般式 (I<sup>2</sup>)



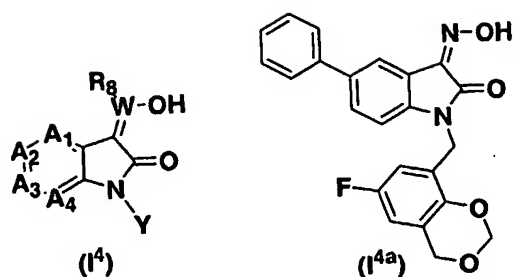
で表わされる4-アリロキシインドール化合物とその具体的態様として式 (I<sup>2a</sup>) で表わされる化合物 (WO 00/35909)。

[3]一般式 (I<sup>3</sup>)



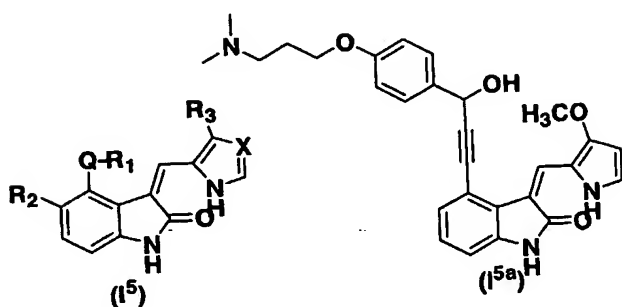
で表わされる4, 5-ピラジノキシインドール化合物とその具体的態様として式 (I<sup>3a</sup>) で表わされる化合物 (WO 00/35921)。

[4]一般式 (I<sup>4</sup>)



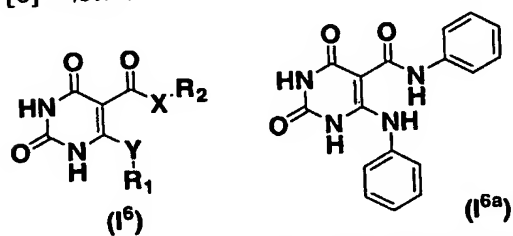
で表わされる化合物とその具体的態様として式 (I<sup>4a</sup>) で表わされる化合物 (WO 00/64872)。

[5]一般式 (I<sup>5</sup>)



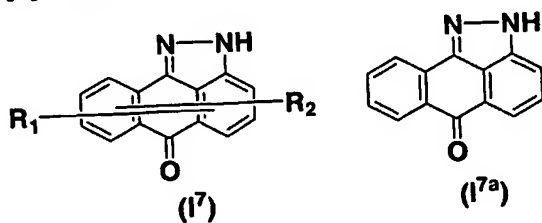
で表わされるオキシインドール誘導体とその具体的態様として式 (I<sup>5a</sup>) で表わされる化合物 (WO 00/35906)。

[6]一般式 (I<sup>6</sup>)



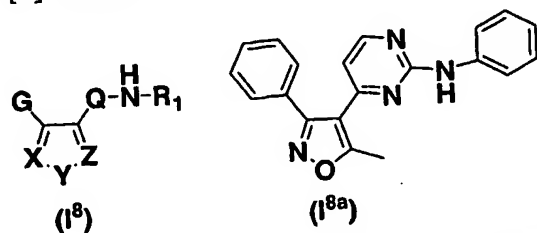
で表わされる JNK 阻害作用を有する化合物とその具体的態様として式 (I<sup>6a</sup>) で表わされる化合物 (WO 00/75118)。

[7]一般式 (I<sup>7</sup>)



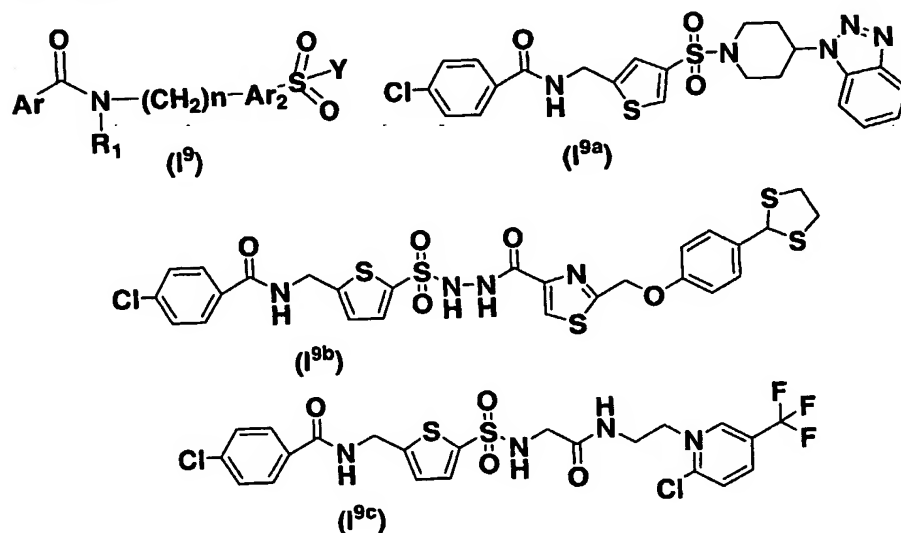
で表わされる JNK 阻害作用を有する化合物とその具体的態様として式 (I<sup>7a</sup>) で表わされる化合物 (WO 01/12609)。

[8]一般式 (I<sup>8</sup>)



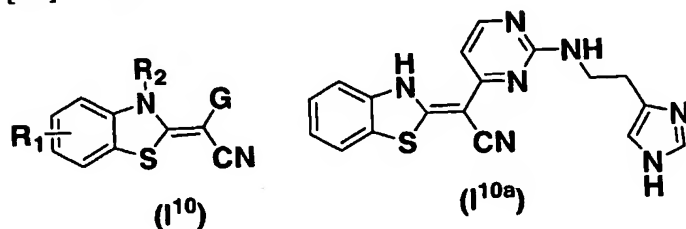
で表わされる JNK 阻害作用を有する化合物とその具体的態様として式 (I<sup>8a</sup>) で表わされる化合物 (WO 01/12621)。

[9]一般式 (I<sup>9</sup>)



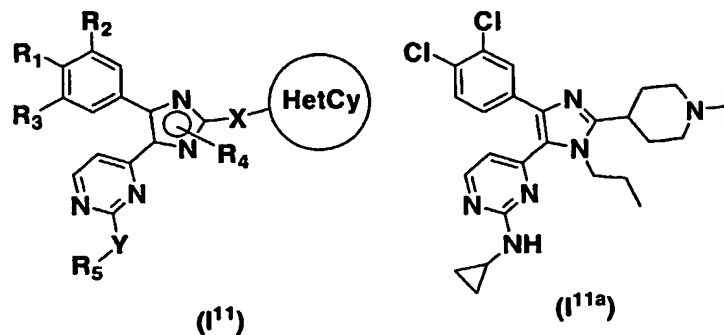
で表わされるスルホンアミド誘導体とその具体的態様として式 (I<sup>9a</sup>) (I<sup>9b</sup>) (I<sup>9c</sup>) で表わされる化合物 (WO 01/23378、WO 01/23379、WO 01/23382)。

[10]一般式 (I<sup>10</sup>)



で表わされる JNK 阻害作用を有する化合物とその具体的態様として式 (I<sup>10a</sup>) で表わされる化合物 (EP 01/110957)。

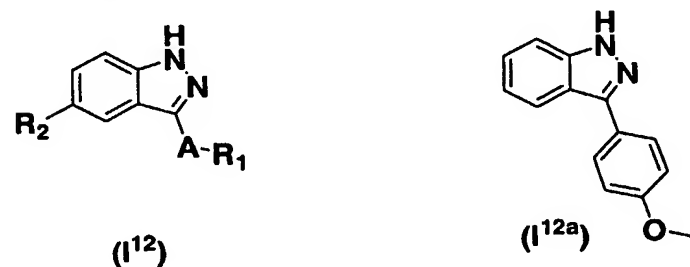
[11]一般式 (I<sup>11</sup>)



で表わされる JNK 阻害作用を有する化合物とその具体的態様として式 (I<sup>11a</sup>) で表わされる化合物 (WO 01/91749)。

一方で、ピラゾール骨格を有する化合物に関しては、以下の報告のみにとどまる。

[12]一般式 (I<sup>12</sup>)



で表わされる JNK 阻害作用を有する化合物とその具体的態様として式 (I<sup>12a</sup>) で表わされる化合物 (WO 02/10137)。

上記の如く、JNK系はサイトカインによる各種細胞の活性化や免疫細胞の調節、あるいは各種ストレスシグナルによる神経のアポトーシスに関与する重要なメカニズムの一つとして注目されている。従って、JNK経路、特にJNKプロテインキナーゼに対し阻害作用を示す化合物は、各種の免疫性疾患、炎症性疾患、代謝性疾患、神経変性疾患の治療薬として有用であると期待することができる。一方、JNKと同じMAPKに属するERKは、増殖因子や神経栄養因子の情報伝達に重要な役割を果たしていることが知られており、特に神経細胞においては、Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)などの神経栄養因子による神経細胞の生存維持に深く関

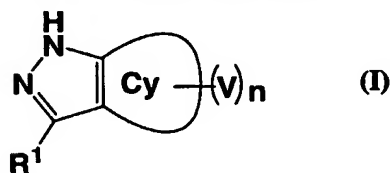
わっている (Science, 286, 1358, 1999; J. Neurosci., 20, 5775, 2000)。このことは、JNK プロテインキナーゼに対し阻害作用を示す化合物が示しうる有用な効果、例えば神経細胞に対する保護効果を、ERK 阻害作用が打ち消す方向に働く可能性を示唆しており、ERK 阻害活性を持たない JNK 選択的な化合物の発見が望まれている。しかしながら、JNK プロテインキナーゼ選択的な阻害作用を示し、且つ、医薬として薬理活性、投与量、安全性等の点を満足する優れた化合物は未だ見出されていない。

#### 発明の開示

本発明者らは、上記事情に鑑みて、鋭意検討を重ね、精力的に研究を行った結果、JNK 阻害作用を有する新規なピラゾール化合物を見出した。

すなわち本発明は、

1) 一般式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、



(式中、 $R^1$ は式 $-(CO)_h-(NR^a)_j-(CR^b=CR^c)_k-Ar$  (前記式中  $R^a$ 、 $R^b$ および $R^c$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい4~14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5~14員芳香族複素環式基を示し、 $Ar$ は置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5~14員芳香族複素環式基を意味し、 $h$ 、 $j$ および $k$ はそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表される基を意味する；

Cyは5～6員芳香族複素環式基を意味する；

Vは式  $-L-X-Y$  (式中、Lは単結合、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニレン基または置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニレン基を意味する；

Xは単結合、 $-NR^7-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-NR^8-Z-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^8-CO-Z-$ 、 $-NR^8-C(O)O-$ 、 $-NR^8-S-$ 、 $-NR^8-SO-$ 、 $-NR^8-SO_2-Z-$ 、 $-NR^9-CO-NR^{10}-$ 、 $-NR^9-CS-NR^{10}-$ 、 $-S(O)_m-NR^{11}-Z-$ 、 $-C(=NR^{12})-NR^{13}-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)-NR^{14}-$ または $-CH_2-NR^8-COR^7-$  (前記式中、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい4～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味し、Zは単結合または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味し、mは0、1または2を意味する。) で表わされる基を意味する；

Yは水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、シアノ基、カルボキシル基または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい4～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基、置換基を有して



いてもよいアミノ基もしくは式 $-W-R^{15}$ （式中、WはCOまたは $SO_2$ を示し； $R^{15}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味する。）で表される基からなる群から選ばれるいずれかの基を意味する。）を意味する；

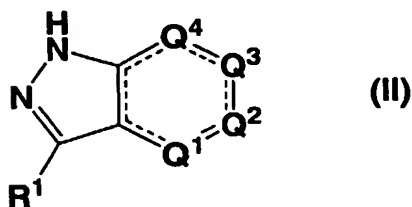
nは0、1、2、3または4を意味し、nが2以上の場合、複数のVはそれぞれ独立して上記定義による $-L-X-Y$ を意味する。）。

2) Cyが5員芳香族複素環式基を構成する1)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

3) Cyがチオフェン環を構成する1)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

4) 一般式(I)において、Cyおよび該Cyと隣接するピラゾール環からなる部分構造が1H-チエノ[2,3-c]ピラゾールである1)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

5) 一般式(II)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、



（式中、 $Q^1 \sim Q^4$ はそれぞれ独立して $-NV^1-$ 、 $-CV^2=$ 、 $-N=$ 、 $-N(\rightarrow O)=$ または $-CO-$ を意味するものであって、 $Q^1 \sim Q^4$ のうち少なくとも一つは $-NV^1-$ または $-N=$ 、 $-N(\rightarrow O)=$ を意味する；

$R^1$ は式 $-(CO)_n-(NR^a)_j-(CR^b=CR^c)_k-Ar$ （前記式中 $R^a$ 、 $R^b$ および $R^c$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シク

ロアルケニル基、置換基を有していてもよい4～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を示し、Arは置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味し、h、j およびkはそれぞれ独立して0または1を意味する。)で表される基を意味する；

$V^1$ 、 $V^2$ はそれぞれ独立して式  $-L-X-Y$  (式中、Lは単結合、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニレン基または置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニレン基を意味する；

Xは単結合、 $-NR^7-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-NR^8-Z-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^8-CO-Z-$ 、 $-NR^8-C(O)O-$ 、 $-NR^8-S-$ 、 $-NR^8-SO-$ 、 $-NR^8-SO_2-Z-$ 、 $-NR^9-CO-NR^{10}-$ 、 $-NR^9-CS-NR^{10}-$ 、 $-S(O)_m-NR^{11}-Z-$ 、 $-C(=NR^{12})-NR^{13}-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)-NR^{14}-$ または $-CH_2-NR^8-COR^7$  (前記式中、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい4～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味し、Zは単結合または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味し、mは0、1または2を意味する。)で表わされる基を意味する；

Yは水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、シアノ基、カルボキシル基またはそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよ

い  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルキニル基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{3-8}$  シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい 4～14 員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい  $C_{6-14}$  芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい 5～14 員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいアミノ基もしくは式  $-W-R^{15}$  (式中、W は CO または  $SO_2$  を示し； $R^{15}$  はそれぞれ置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、アミノ基、 $C_{6-14}$  芳香族炭化水素環式基または 5～14 員芳香族複素環式基を意味する。) で表される基からなる群から選ばれるいずれかの基を意味する。)、

6)  $Q^1 \sim Q^4$  のうち、いずれか 1 つが  $-N=$  であって、それ以外は  $-CV^2=$  である 5) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

7)  $Q^1 \sim Q^4$  のうち、 $Q^1$ 、 $Q^3$  または  $Q^4$  のいずれか 1 つが  $-N=$  であって、それ以外は  $-CV^2=$  である 5) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

8)  $Q^1$  が  $-N=$  である 6) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

9)  $Q^2$  が  $-N=$  である 6) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

10)  $Q^3$  が  $-N=$  である 6) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

11)  $Q^4$  が  $-N=$  である 6) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

12)  $Q^1 \sim Q^4$  のうち、いずれか 2 つが  $-N=$  であって、それ以外は  $-CV^2=$  である 5) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

13)  $Q^1 \sim Q^4$  のうち、 $Q_1$ 、 $Q_3$  または  $Q_4$  のいずれか 2 つが  $-N=$  であって、それ以外は  $-CV^2=$  である 12) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

14)  $Q^1$ 、 $Q^3$  または  $Q^4$  のいずれかが  $-CV^2=$  であるとき、 $Q^1$ 、 $Q^3$  または  $Q^4$  における当該  $-CV^2=$  は  $-CH=$  であることを特徴とする 5) ～ 13) いずれか 1 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

15)  $Q^1 \sim Q^4$  のうち、いずれか 3 つが  $-N=$  であって、それ以外は  $-CV^2=$  である 5) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

16)  $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$  が  $-N=$  である 15) 記載の化合物もしくはその塩またはそ

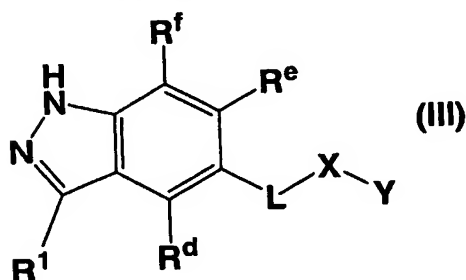
これらの水和物、

17)  $Q^1 \sim Q^4$ のうち、少なくとも1つが $-CO-$ である5)記載の化合物もしくはその塩またはこれらの水和物、

18)  $Q^1$ が $-CO-$ であり、かつ $Q^2$ が $-NV^1-$ であり、かつ $Q^3$ および $Q^4$ が $-CV^2=$ である5)記載の化合物もしくはその塩またはこれらの水和物、

19)  $Q^3$ が $-CO-$ であり、かつ $Q^2$ が $-NV^1-$ であり、かつ $Q^1$ および $Q^4$ が $-CV^2=$ である5)記載の化合物もしくはその塩またはこれらの水和物、

20) 一般式(III)で表される化合物もしくはその塩またはこれらの水和物、



(式中、 $R^1$ は式 $-(CO)_h-(NR^a)_j-(CR^b=CR^c)_k-Ar$  (前記式中  $R^a$ 、 $R^b$ および $R^c$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい4~14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5~14員芳香族複素環式基を示し、 $Ar$ は置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5~14員芳香族複素環式基を意味し、 $h$ 、 $j$ および $k$ はそれぞれ独立して0または1 (ただし、 $h$ および $j$ が0のとき、 $k$ は1である。)を意味する。))で表される基を意味する；  
 $R^d$ 、 $R^e$ および $R^f$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{2-7}$ ア

シル基、 $-\text{CO}-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、 $-\text{NR}^{2b}\text{CO}-\text{R}^{2a}$ または $-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2b}$ を意味する（前記式中、 $\text{R}^{2a}$ および $\text{R}^{2b}$ はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基を意味する。）；

Lは単結合、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキレン基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルケニレン基または置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルキニレン基を意味する；

Xは単結合、 $-\text{NR}^7-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CO}-\text{NR}^8-\text{Z}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^8-\text{CO}-\text{Z}-$ 、 $-\text{NR}^8-\text{C}(\text{O})\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^8-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^8-\text{SO}-$ 、 $-\text{NR}^8-\text{SO}_2-\text{Z}-$ 、 $-\text{NR}^9-\text{CO}-\text{NR}^{10}-$ 、 $-\text{NR}^9-\text{CS}-\text{NR}^{10}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m-\text{NR}^{11}-\text{Z}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{12})-\text{NR}^{13}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{NR}^{14}-$ または $-\text{CH}_2-\text{NR}^8-\text{COR}^7$ （前記式中、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ および $\text{R}^{14}$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{3-8}$ シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい4～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味し、Zは単結合または置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキレン基を意味し、mは0、1または2を意味する。）で表わされる基を意味する；

Yは水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、シアノ基、カルボキシ基または置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{3-8}$ シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい

4～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいアミノ基もしくは式 $-W-R^{15}$ （式中、 $W$ は $CO$ または $SO_2$ を示し； $R^{15}$ はそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、アミノ基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5～14員芳香族複素環式基を意味する。）で表される基からなる群から選ばれるいずれかの基を意味する。）

21)  $R^d$ 、 $R^e$ および $R^f$ のうち、少なくともいずれか一つが水素原子でない20)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

22)  $R^d$ 、 $R^e$ および $R^f$ のうち、いずれか一つがハロゲン原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基である20)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

23)  $R^b$ または $R^c$ のうち少なくとも一つが水素原子でなく、かつ、 $L$ が単結合、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニレン基または置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニレン基である（ただし、 $L$ が単結合のとき、 $X$ が単結合でありかつ、 $Y$ が置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい4～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基である場合は除く。）20)～22)いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

24) 少なくとも $h$ または $j$ のいずれかが1である1)～22)いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

25)  $h$ および $j$ が0であり、かつ $k$ が1である1)～22)いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

26)  $h$ 、 $j$ および $k$ が0である1)～19)いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

27)  $R^b$ および/または $R^c$ が水素原子である24)または25)いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

28)  $R^b$ および $R^c$ が水素原子である27)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

29)  $Ar$ が $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5～14員芳香族複素環式基であり、かつ、 $Ar$ が下記の置換基群aから選ばれる1～3個の基で置換基を有していてもよい基である1)～28)いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

<置換基群a> (1) それぞれ置換基を有していてもよい(a)  $C_{1-6}$ アルキル基、(b)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、(c)  $C_{1-7}$ アシル基、(d) アミド基、(e) アミノ基、(f)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) 水酸基、(4) ニトロ基、(5) シアノ基および(6) カルボキシ基からなる群、

30)  $Ar$ がフェニル基、ナフチル基、または5～10芳香族複素環式基であり、かつ、 $Ar$ が29)記載の置換基群aから選ばれる1～3個の基で置換基を有していてもよい基である29)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

31)  $Ar$ がフェニル基、2-ナフチル基、ピリジル基、2-チエニル基、2-フリル基、2-ベンゾフリル基、2-キノリル基または2-ベンゾチエニル基であり、かつ、 $Ar$ が29)記載の置換基群aから選ばれる1～3個の基で置換基を有していてもよい基である29)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

32)  $Ar$ がフェニル基、ピリジル基、2-チエニル基または2-フリル基であり、かつ、 $Ar$ が29)記載の置換基群aから選ばれる1～3個の基で置換基を有していてもよい基である29)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

33)  $Ar$ が2-ナフチル基、2-ベンゾフリル基、2-キノリル基または2-ベンゾチエニル基であり、かつ、 $Ar$ が29)記載の置換基群aから選ばれる1～3個の基で置換基を有していてもよい基である29)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

34) 置換基群aが(1) ハロゲン原子、水酸基およびシアノ基からなる群から選ばれる1～3個の基でそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、(2) ハロゲン原子、水酸基およびシアノ基からなる群から選ばれる1～3個の基でそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、(3) ハロゲン原子、(4)

- 水酸基、(5) シアノ基および(6)  $C_{1-7}$  アシル基からなる群である29) ~ 33) いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、
- 35) 置換基群 a がハロゲン原子である29) ~ 33) いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、
- 36) L が単結合またはメチレン基である1) ~ 35) いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、
- 37) L が単結合である36) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、
- 38) X が  $-CO-NR^8-Z-$ 、 $-NR^8-CO-Z-$  または  $-NR^8-SO_2-Z-$  (式中、 $R^8$  および Z は1) 記載の  $R^8$  および Z と同意義を意味する。) で表わされる基である1) ~ 37) いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、
- 39)  $R^8$  が水素原子である38) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、
- 40) X が  $-CO-NH-(CH_2)_t-$  (式中、t は0 または1 を意味する。) で表わされる基である38) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、
- 41) X が  $-NH-CO-(CH_2)_t-$  (式中、t は0 または1 を意味する。) で表わされる基である38) 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、
- 42) X が単結合である1) ~ 37) いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、
- 43) Y が  $C_{1-6}$  アルキル基、 $C_{6-14}$  芳香族炭化水素環式基、 $C_{1-6}$  アルコキシ基、 $C_{3-8}$  シクロアルキル基、4 ~ 14 員非芳香族複素環式基または5 ~ 14 員芳香族複素環式基であり、かつ、Y が下記置換基群 a 2 から選ばれる1 ~ 3 個の基で置換基を有していてもよい基である1) ~ 42) いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、
- <置換基群 a 2> (1) それぞれ置換基を有していてもよい (a)  $C_{1-6}$  アルキル基、(b)  $C_{2-6}$  アルケニル基、(c)  $C_{2-6}$  アルキニル基、(d)  $C_{1-6}$  アルコキシ基、(e)  $C_{2-7}$  アシル基、(f) アミド基、(g) アミノ基、(h)  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、(i)  $C_{3-8}$  シクロアルケニル基、(j)  $C_{6-14}$  芳香族炭化

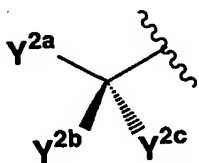


水素環式基、(k) 5～14員芳香族複素環式基、(1)  $C_{6-14}$ アリロキシ基および(m) 4～14員非芳香族複素環式基、(2) ハロゲン原子、(3) 水酸基、(4) ニトロ基、(5) シアノ基および(6) カルボキシル基からなる群

44) Yが $C_{3-8}$ シクロアルキル基、フェニル基、5もしくは6員非芳香族複素環式基または5または6員芳香族複素環式基であり、かつ、Yが43)記載の置換基群a 2から選ばれる1～3個の基で置換基を有していてもよい基である43)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

45) Yがフリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基、ピリジル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、テトラヒドロフラン-1-イル基、テトラヒドロチオフェン-1-イル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフラン-2-オン-1-イル基、ピロリジン-2-オン-1-イル基または式

化1)



(式中、 $Y^{2a}$ は、 $-CONH_2$ または $-CH_2OH$ で表わされる基を意味し、 $Y^{2b}$ および $Y^{2c}$ はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基であり、かつ、Yが、43)記載の置換基群a 2から選ばれる1～3個の基で置換基を有していてもよい基である1)～42)いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

46) Yがフリル基またはチエニル基であり、かつ、Yが43)記載の置換基群a 2から選ばれる1～3個の基で置換基を有していてもよい基である43)記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

47) 置換基群a 2が(1)下記<置換基群b 2>から選ばれる1～3個の基でそれぞれ置換基を有していてもよい(a)  $C_{1-6}$ アルキル基、(b)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、(c)  $C_{1-7}$ アシル基、(d) アミド基、(e) アミノ基、(f)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) 水酸基、(4) ニトロ基、(5) シ

アノ基および(6)カルボキシル基からなる群であり、＜置換基群b 2＞が  $C_{1-6}$ アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基およびカルボキシル基からなる群である43)～46)いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

48) 置換基群a 2が(1)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、(2)ハロゲン原子、(3)シアノ基からなる群である43)～46)いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

49) LおよびXが単結合であり、Yが5～6員芳香族複素環式基であって、かつ、Yが43)記載の置換基群a 2から選ばれる1～3個の基で置換基を有していてもよい基である20)～35)いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、

50) 1)～49)いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、および薬理学上許容される担体からなる医薬組成物、

51) 1)～49)いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなるc-Junアミノ末端リン酸化酵素(JNK)の阻害剤、

52) 1)～49)いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなるc-Junアミノ末端リン酸化酵素1(JNK1)、c-Junアミノ末端リン酸化酵素2(JNK2)および/またはc-Junアミノ末端リン酸化酵素3(JNK3)の阻害剤、

53) 1)～49)いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる免疫性疾患、炎症性疾患または代謝異常疾患の治療剤または予防剤、

54) 1)～49)いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる神経変性疾患の治療剤または予防剤、

55) 1)～49)いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなるアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症または脊髄小脳変性症の治療剤または予防剤、

56) 1)～49)いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の免疫性疾患、炎症性疾患、代謝異常疾患および/または神経変性疾患の治療剤

は予防のための使用、

57) 1) ~ 49) いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を、c-Junアミノ末端リン酸化酵素(JNK)の阻害が予防・治療に有効であるJNK作用に基づく疾患、免疫性疾患、炎症性疾患、代謝異常疾患または神経変性疾患の治療剤または予防剤の製造のために用いる用途、

58) 疾患がアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症または脊髄小脳変性症である57)に記載した用途、

59) 1) ~ 49) いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与して、c-Junアミノ末端リン酸化酵素3(JNK3)阻害が予防・治療に有効であるJNK3作用に基づく疾患、免疫性疾患、炎症性疾患および/または神経変性疾患を治療・予防する方法、

60) 1) ~ 49) いずれか1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、c-Junアミノ末端リン酸化酵素(JNK)の阻害が予防・治療に有効であるJNK作用に基づく疾患、免疫性疾患、炎症性疾患、代謝異常疾患または神経変性疾患を治療または予防する方法、

61) 疾患がアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症または脊髄小脳変性症である60)に記載した方法；  
に関する。

以下に、本願明細書において記載する記号、用語等の意義を説明し、本発明を詳細に説明する。

本願明細書において用いる「および/または」なる語句は、「および」の場合と「または」の場合の両者を含む意味で用いられる。

本願明細書における「JNK」とは、c-Junタンパク質のN末端領域をリン酸化する酵素を示し、例えばJNK1、JNK2、JNK3、等があげられる。JNKにはJNK1、JNK2、JNK3の3種類が存在する。JNK1およびJNK2は殆どの組織で発現しているのに対し、JNK3は脳において特に高い発現を示す(Neuron, 14, 67, 1995; Neuron, 22, 667, 1999)。

本願明細書において用いる「神経変性疾患」とは、医薬の分野において一般的に

神経変性疾患に分類される総ての疾患を意味する語句で、特に限定されないが、具体的な例をあげると、くも膜下出血、脳血管障害急性期、頭部外傷、脊髄損傷、低酸素もしくは低血糖による神経障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、てんかん、肝性脳症、末梢神経障害、パーキンソン症候群、疹性麻痺、痛み、神経痛、精神分裂病、鬱病、不安、薬物依存症、嘔気、嘔吐、排尿障害、緑内障による視力障害、抗生物質による聴覚障害、食中毒、多発性硬化症、脊髄小脳変性症等の慢性神経変性疾患や急性神経変性疾患があげられる。

本願明細書において用いる「免疫性疾患」あるいは「炎症性疾患」とは、医薬の分野において免疫性疾患に分類される総ての疾患を意味する語句で、とくに限定されないが、具体的な例を挙げると、敗血症、慢性関節リウマチ、変形性関節症、痛風、乾癬、乾癬関節症、気管支炎、慢性閉塞性肺疾患、嚢胞性肺線維症、インシュリン依存性Ⅰ型糖尿病、自己免疫性甲状腺炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、アトピー性皮膚炎、喘息、アレルギー性鼻炎、肝炎、全身性エリテマトーデス、臓器移植後の急性および慢性移植片拒絶反応、移植片対宿主病、湿疹、じんま疹、重症筋無力症、後天性免疫不全症候群、突発性血小板減少性紫斑病、糸球体腎炎等があげられる。

本明細書において用いる「代謝異常疾患」とは、糖・脂質の代謝異常による疾患をいい、例えば、糖尿病、糖尿病合併症、高コレステロール症、高脂血症、肥満、X症候群などが挙げられる。

本願明細書中においては、化合物の構造式が便宜上一定の異性体を表すことがあるが、本発明には化合物の構造上生ずる総ての幾何異性体、不斉炭素に基づく光学異性体、立体異性体、互変異性体等の異性体および異性体混合物を含み、便宜上の式の記載に限定されるものではなく、いずれか一方の異性体でも混合物でもよい。従って、本発明化合物には、分子内に不斉炭素原子を有し光学活性体およびラセミ体が存在することがあり得るが、本発明においては限定されず、いずれもが含まれる。また、結晶多形が存在することもあるが同様に限定されず、いずれかの結晶形が単一であってもまたは結晶形混合物であってもよい。本発明にかかる化合物(I)ないし化合物(III)またはその塩は、無水物であっても水和物であってもよく、

いずれも本願明細書の特許請求の範囲に含まれる。本発明にかかる化合物 (I) が生体内で分解されて生じる代謝物、ならびに、本発明にかかる化合物 (I) またはその塩のプロドラッグも本願明細書の特許請求の範囲に包含される。

本願明細書において用いる「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等の原子があげられ、好ましくはフッ素原子、塩素原子であり、より好ましくはフッ素原子である。

本願明細書において用いる「C<sub>1-6</sub>アルキル基」とは、炭素数が1ないし6個の直鎖状または分枝状のアルキル基を示し、具体的には例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、1-メチル-2-エチルプロピル基、1-エチル-2-メチルプロピル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1-プロピルプロピル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、2, 3-ジメチルブチル基、2-エチルブチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、等があげられ、より好ましくはメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*iso*-ブチル基、*sec*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基等である。

本願明細書において用いる「C<sub>2-6</sub>アルケニル基」とは、炭素数2ないし6個の直鎖状または分枝状のアルケニル基を示し、具体的には例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、2-メチル-2-プロペニル基、3-メチル-2-プロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、3-ブテニル基、1-ペンテニル基、1-ヘキセニル基、1, 3-ヘキサジエニル基、1, 6-ヘキサジエニル基等があげられる。

本願明細書において用いる「C<sub>2-6</sub>アルキニル基」とは、炭素数が2ないし6個の直鎖状または分枝状のアルキニル基を示し、具体的には例えばエチニル基、1-

プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、1-ペンチニル基、1-ヘキシニル基、1, 3-ヘキサジニル基、1, 6-ヘキサジニル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 $C_{1-6}$ アルキレン基」とは前記定義「 $C_{1-6}$ アルキル基」から任意の位置の水素原子をさらに1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、メチレン基、エチレン基、メチルエチレン基、プロピレン基、エチルエチレン基、1, 1-ジメチルエチレン基、1, 2-ジメチルエチレン基、トリメチレン基、1-メチルトリメチレン基、1-エチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、1, 1-ジメチルトリメチレン基、テトラメチレン基、ペンタメチレン基、ヘキサメチレン基などが挙げられ、好ましくはメチレン基、1, 2-エチレン基である。

本願明細書において用いる「 $C_{2-6}$ アルケニレン基」とは前記定義「 $C_{2-6}$ アルケニル基」からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、ビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基、ヘキセニレン基などが挙げられる。好ましくはビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基、ペンテニレン基であり、より好ましくはビニレン基、プロペニレン基、ブテニレン基であり、さらに好ましくは1, 2-ビニレン基、1, 3-プロペニレン基である。

本願明細書において用いる「 $C_{2-6}$ アルキニレン基」とは前記定義の「 $C_{2-6}$ アルキニル基」からさらに水素原子を1個除いて誘導される二価の基を意味し、具体的には例えば、エチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基、ヘキシニレン基などが挙げられる。好ましくはエチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基、ペンチニレン基であり、より好ましくはエチニレン基、プロピニレン基、ブチニレン基であり、さらに好ましくはエチニレン基、プロピニレン基であり、最も好ましくはエチニレン基である。

本願明細書において用いる「 $C_{3-8}$ シクロアルキル基」とは、3ないし8個の環状の脂肪族炭化水素基を意味し、具体的には例えばシクロプロピル基、シクロブチ

ル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基等があげられ、好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基である。

本願明細書において用いる「 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基」とは、3ないし8個の炭素原子で構成された $C_{3-8}$ シクロアルケニル基を示し、例えばシクロペンテン-3-イル、シクロヘキセン-1-イル、シクロヘキセン-3-イル等があげられる。

本願明細書において用いる「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」とは、前記定義の「 $C_{1-6}$ アルキル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体的には例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、*sec*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*iso*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*iso*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキソキシ基、*iso*-ヘキソキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、2-エチルプロポキシ基、1-メチル-2-エチルプロポキシ基、1-エチル-2-メチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロポキシ基、1, 1-ジメチルブトキシ基、1, 2-ジメチルブトキシ基、2, 2-ジメチルブトキシ基、2, 3-ジメチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-エチルブトキシ基、1, 3-ジメチルブトキシ基、2-メチルペントキシ基、3-メチルペントキシ基、ヘキシルオキシ基等があげられ、好ましくはメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、*sec*-プロポキシ基であり、より好ましくは、メトキシ基、エトキシ基である。

本願明細書において用いる「 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基」とは前記定義の「 $C_{2-6}$ アルケニル基」が結合したオキシ基であることを意味する。

本願明細書において用いる「 $C_{2-6}$ アルケニルチオ基」とは前記定義の「 $C_{2-6}$ アルケニル基」が結合したチオ基であることを意味する。

本明細書中において「 $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基」とは前記定義の「 $C_{1-6}$ アルコキシ基」が結合したカルボニル基を意味し、具体的にはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、*n*-プロポキシカルボニル基、*iso*-プロポキシカルボニル基、*n*-ブトキシカルボニル基、*iso*-ブトキシカルボニル基、*sec*-

ーブトキシカルボニル基、*tert*-ブトキシカルボニル基などが挙げられる。

本明細書中において表される「 $C_{2-7}$ アシル基」とは前記定義の「 $C_{1-6}$ アルキル基」が結合したカルボニル基であることを意味し、具体的には例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、イソバレリル基、ピバロイル基等があげられる。

本願明細書において用いる「 $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基」とは、具体的には例えばメチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、*n*-プロピルカルバモイル基、*iso*-プロピルカルバモイル基、*n*-ブチルカルバモイル基、*iso*-ブチルカルバモイル基、*sec*-ブチルカルバモイル基、*tert*-ブチルカルバモイル基、*n*-ペンチルカルバモイル基、1, 1-ジメチルプロピルカルバモイル基、1, 2-ジメチルプロピルカルバモイル基、2, 2-ジメチルプロピルカルバモイル基、1-エチルプロピルカルバモイル基、2-エチルプロピルカルバモイル基、*n*-ヘキシルカルバモイル基、1-メチル-2-エチルプロピルカルバモイル基、1-エチル-2-メチルプロピルカルバモイル基、1, 1, 2-トリメチルプロピルカルバモイル基、1-プロピルプロピルカルバモイル基、1-メチルブチルカルバモイル基、2-メチルブチルカルバモイル基、1, 1-ジメチルブチルカルバモイル基、1, 2-ジメチルブチルカルバモイル基、2, 2-ジメチルブチルカルバモイル基、1, 3-ジメチルブチルカルバモイル基、2, 3-ジメチルブチルカルバモイル基、2-エチルブチルカルバモイル基、2-メチルペンチルカルバモイル基、3-メチルペンチルカルバモイル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基」とは、前記定義の「 $C_{2-7}$ アシル基」が結合したオキシ基であることを意味し、具体的には例えばメチルカルボニルオキシ基、エチルカルボニルオキシ基、*n*-プロピルカルボニルオキシ基、*iso*-プロピルカルボニルオキシ基、*n*-ブチルカルボニルオキシ基、*iso*-ブチルカルボニルオキシ基、*sec*-ブチルカルボニルオキシ基、*tert*-ブチルカルボニルオキシ基、*n*-ペンチルカルボニルオキシ基、1, 1-ジメチルプロピルカルボニルオキシ基、1, 2-ジメチルプロピルカルボニルオキシ基、2, 2-ジメチルプロピルカルボニルオキシ基、1-エチルプロピルカルボ



ニルオキシ基、2-エチルプロピルカルボニルオキシ基、*n*-ヘキシルカルボニルオキシ基、1-メチル-2-エチルプロピルカルボニルオキシ基、1-エチル-2-メチルプロピルカルボニルオキシ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルカルボニルオキシ基、1-プロピルプロピルカルボニルオキシ基、1-メチルブチルカルボニルオキシ基、2-メチルブチルカルボニルオキシ基、1, 1-ジメチルブチルカルボニルオキシ基、1, 2-ジメチルブチルカルボニルオキシ基、2, 2-ジメチルブチルカルボニルオキシ基、1, 3-ジメチルブチルカルボニルオキシ基、2, 3-ジメチルブチルカルボニルオキシ基、2-エチルブチルカルボニルオキシ基、2-メチルペンチルカルボニルオキシ基、3-メチルペンチルカルボニルオキシ基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基」とは、前記定義の「C<sub>1-6</sub>アルキル基」が結合したスルホニル基であることを意味し、具体的には例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、*n*-プロピルスルホニル基、*iso*-プロピルスルホニル基、*n*-ブチルスルホニル基、*iso*-ブチルスルホニル基、*sec*-ブチルスルホニル基、*tert*-ブチルスルホニル基、*n*-ペンチルスルホニル基、1, 1-ジメチルプロピルスルホニル基、1, 2-ジメチルプロピルスルホニル基、2, 2-ジメチルプロピルスルホニル基、1-エチルプロピルスルホニル基、2-エチルプロピルスルホニル基、*n*-ヘキシルスルホニル基、1-メチル-2-エチルプロピルスルホニル基、1-エチル-2-メチルプロピルスルホニル基、1, 1, 2-トリメチルプロピルスルホニル基、1-プロピルプロピルスルホニル基、1-メチルブチルスルホニル基、2-メチルブチルスルホニル基、1, 1-ジメチルブチルスルホニル基、1, 2-ジメチルブチルスルホニル基、2, 2-ジメチルブチルスルホニル基、1, 3-ジメチルブチルスルホニル基、2, 3-ジメチルブチルスルホニル基、2-エチルブチルスルホニル基、2-メチルペンチルスルホニル基、3-メチルペンチルスルホニル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基」とは、前記定義の「C<sub>1-6</sub>アルキル基」が結合したスルフィニル基であることを意味し、具体的には例えばメチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基、*n*-プロピルスルフィニル

基、*i s o*-プロピルスルフィニル基、*n*-ブチルスルフィニル基、*i s o*-ブチルスルフィニル基、*sec*-ブチルスルフィニル基、*tert*-ブチルスルフィニル基、*n*-ペンチルスルフィニル基、1, 1-ジメチルプロピルスルフィニル基、1, 2-ジメチルプロピルスルフィニル基、2, 2-ジメチルプロピルスルフィニル基、1-エチルプロピルスルフィニル基、2-エチルプロピルスルフィニル基、*n*-ヘキシルスルフィニル基、1-メチル-2-エチルプロピルスルフィニル基、1-エチル-2-メチルプロピルスルフィニル基、1, 1, 2-トリメチルプロピルスルフィニル基、1-プロピルプロピルスルフィニル基、1-メチルブチルスルフィニル基、2-メチルブチルスルフィニル基、1, 1-ジメチルブチルスルフィニル基、1, 2-ジメチルブチルスルフィニル基、2, 2-ジメチルブチルスルフィニル基、1, 3-ジメチルブチルスルフィニル基、2, 3-ジメチルブチルスルフィニル基、2-エチルブチルスルフィニル基、2-メチルペンチルスルフィニル基、3-メチルペンチルスルフィニル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「 $C_{1-6}$ アルキルチオ基」とは、前記定義の「 $C_{1-6}$ アルキル基」が結合したチオ基であることを意味し、具体的には例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*i s o*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*i s o*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、2, 2-ジメチルプロピルチオ基、1-エチルプロピルチオ基、2-エチルプロピルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、1-メチル-2-エチルプロピルチオ基、1-エチル-2-メチルプロピルチオ基、1, 1, 2-トリメチルプロピルチオ基、1-プロピルプロピルチオ基、1-メチルブチルチオ基、2-メチルブチルチオ基、1, 1-ジメチルブチルチオ基、1, 2-ジメチルブチルチオ基、2, 2-ジメチルブチルチオ基、1, 3-ジメチルブチルチオ基、2, 3-ジメチルブチルチオ基、2-エチルブチルチオ基、2-メチルペンチルチオ基、3-メチルペンチルチオ基、等があげられる。

本願明細書における「 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基」とは、6ないし14個の炭素原子で構成された芳香族炭化水素環式基をいい、単環式基、ならびに、二環式基

や三環式基等の縮合環が含まれる。当該基における具体的な例をあげると、フェニル基、インデニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、アズレニル基、ヘプタレニル基、ビフェニル基、インダセニル基、アセナフチル基、フルオレニル基、フェナレニル基、フェナントレニル基、アントラセニル基、シクロペンタシクロオクテニル基、ベンゾシクロオクテニル基、等があげられる。当該「C<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素環式基」において好ましくはフェニル基、1-ナフチル基または2-ナフチル基であり、より好ましくは、フェニル基、インデニル基または2-ナフチル基である。

本願明細書において用いる「C<sub>6-14</sub>アリロキシ基」とは前記定義の「C<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素環式基」が結合したオキシ基であることを意味する。

本願明細書における「5～14員芳香族複素環式基」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでなる単環式、二環式または三環式の5～14員芳香族複素環式基をいう。当該基における具体的な例をあげると、1)例えば含窒素芳香族複素環式基としてはピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリジル基、フタラジル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、アクリジニル基、フェナントリジニル基、カルバゾリル基、カルバゾリニル基、ペリミジニル基、フェナントロリニル基、フェナシニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、等；2)含硫黄芳香族複素環式基としてはチエニル基、ベンゾチエニル基、等；3)含酸素芳香族複素環式基としてはフリル基、ピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、等；4)2個以上の異種複素原子を含んでなる芳香族複素環式基としてはチアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、フェノチアジニル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、フェノキサジニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラゾロオキサゾリル基、イミダゾ

チアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基、等があげられる。

本願明細書において用いる「4～14員非芳香族複素環式基」とは、

- 1) 環式基の環を構成する原子が4～14個であり
- 2) 環式基の環を構成する原子中に1個以上のヘテロ原子を含有し、
- 3) 環中にカルボニル基を1～3個含んでいてもよい
- 4) 単環式、二環式または三環式の非芳香族性の複素環式基を意味する。当該基における具体的な例をあげると、例えばピロリジル基、ピロリル基、ピペリジル基、ピペラジル基、イミダゾリル基、ピラゾリジル基、イミダゾリル基、モルホリル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、アジリジニル基、オキシラニル基、オキサチオラニル基、等があげられる。また、当該非芳香族複素環式基には、ピリドン環から誘導される基や、非芳香族性の縮合環（例えばフタルイミド環、スクシンイミド環、等から誘導される基）も含まれ、好ましくはピロリジル基、ピロリル基、ピペリジル基、ピペラジル基、イミダゾリル基、ピラゾリジル基、イミダゾリル基、モルホリル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、アジリジニル基、オキシラニル基、オキサチオラニル基、等があげられる。

本明細書中において「5～10員芳香族複素環式基」とは、環式基の環を構成する原子が5～10個であり、環式基の環を構成する原子中に1個以上のヘテロ原子を含有する、単環式または二環式の芳香族複素環式基を意味する。当該基における具体的な例をあげると、1)例えば含窒素芳香族複素環式基としてはピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、イソインドリル基、インドリジニル基、プリニル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、キノリル基、フタラジル基、ナフチリジニル基、キノキサリル基、キナゾリニル基、シンノリニル基、プテリジニル基、イミダゾトリアジニル基、ピラジノピリダジニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、等；2)含硫黄芳香族複素環式基としてはチエニル基、ベンゾチエニル基、等；3)含酸素芳

香族複素環式基としてはフリル基、ピラニル基、ベンゾフリル基、イソベンゾフリル基、等；4) 2個以上の異種複素原子を含んでなる芳香族複素環式基としてはチアゾリル基、イソチアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、ベンズチアジアゾリル基、イソキサゾリル基、フラザニル基、オキサゾリル基、イソキサゾイル基、ベンゾオキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラソロオキサゾリル基、イミダゾチアゾリル基、チエノフラニル基、フロピロリル基、ピリドオキサジニル基等があげられる。

好ましくはピロリル基、フリル基、チエニル基、ピリジル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基、インドリル基、ベンズリル基、インダゾリル基であり、より好ましくはフリル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾフリル基があげられる。

本明細書中において「5～6員芳香族複素環」とは、環式基の環を構成する原子が5～6個であり、環式基の環を構成する原子中に1個以上のヘテロ原子を含有する、単環式の芳香族複素環式基を意味する。例えば、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、1, 2, 3-トリアゾリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、フリル基、チエニル基、チアゾリル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基などがあげられ、また、ここにいう「芳香族複素環」には、窒素原子上に置換基を有していてもよいピリドニル基が含まれる。好ましくはピロリル基、ピリジル基、ピリドニル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、トリアジニル基、フリル基またはチエニル基である。

本願明細書において用いる「5員芳香族複素環」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでなる5員の芳香性を有する複素環式基をいう。例えば、ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、1, 2, 3-トリアゾリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基などがあげられ、好ましくはフリル基またはチエニル基であり、より好ましくは、チエニル基である。

本願明細書において用いる「5～6員非芳香族複素環」とは、窒素原子、硫黄原子および酸素原子からなる群から選ばれる複素原子を1個以上含んでなる5または6員の複素環式基をいう。具体的には例えばピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリル基、チオモルホリル基、テトラヒドロ-2-ピロニン-イル基、テトラハイ

ドロピラン-イル基、テトラヒドロチオピラン-イル基、ピペリジン-2-オン-イル基、テトラヒドロフラン-イル基、テトラヒドロチオフエン-イル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフラン-2-オン-イル基またはピロリジン-2-オン-イル基を意味する。当該「5もしくは6員非芳香族複素環」において好ましくはピペリジル基、ピペラジル基、モルホリル基、チオモルホリル基、テトラヒドロ-2-ピロン-イル基、テトラヒドロピラン-イル基、テトラヒドロチオピラン-イル基、ピペリジン-2-オン-イル基があげられる。

本願明細書において用いる「アミノ基」とは、式 $-NH_2$ で表わされる一級アミンのほか、水素原子が他の置換基（例えば $C_{1-6}$ アルキル基等）で一つ置換された二級アミンや水素原子が二つ置換された三級アミンの意味も含む。また、3級アミンの場合、2つの置換基が互いに結合して4～8員環（例えば、ピペリジン環、ピペラジン環、モルホリン環等）を形成しても良い。

本願明細書において用いる「アミド基」とは、式 $-CO-NH_2$ で表わされる基の他、前述の「アミノ基」同様、水素原子が $C_{1-6}$ アルキル基等で置換された2級または3級アミドも意味する。また、該「アミド基」には、ラクタムのような環を形成するアミド基も含まれる。

本願明細書において用いる「フリル基」とは2-フリル基または3-フリル基を意味し、好ましくは2-フリル基である。

本願明細書において用いる「チエニル基」とは2-チエニル基または3-チエニル基を意味し、好ましくは2-チエニル基である。

本願明細書において用いる「ピロリル基」とは1-ピロリル基、2-ピロリル基または3-ピロリル基を意味し、好ましくは2-ピロリル基である。

本願明細書において用いる「テトラヒドロフラン-イル基」とはテトラヒドロフラン-2-イル基またはテトラヒドロフラン-3-イル基を意味し、好ましくはテトラヒドロフラン-2-イル基である。

本願明細書において用いる「テトラヒドロチオフエン-イル基」とはテトラヒドロチオフエン-2-イル基、テトラヒドロチオフエン-3-イル基を意味し、好ましくはテトラヒドロチオフエン-2-イル基である。

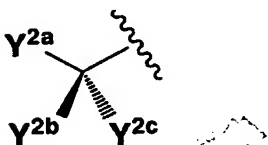
本願明細書において用いる「ピロリジニル基」とは1-ピロリジニル基、2-ピロリジニル基または3-ピロリジニル基を意味し、好ましくは2-ピロリジニル基である。

本願明細書において用いる「テトラヒドロフラン-2-オン-イル基」とはテトラヒドロフラン-2-オン-3-イル基、テトラヒドロフラン-2-オン-4-イル基またはテトラヒドロフラン-2-オン-5-イル基を意味し、好ましくはテトラヒドロフラン-2-オン-5-イル基である。

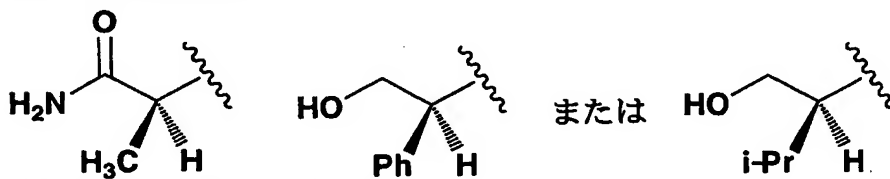
本願明細書において用いる「ピロリジン-2-オン-イル基」とはピロリジン-2-オン-1-イル基、ピロリジン-2-オン-3-イル基、ピロリジン-2-オン-4-イル基、ピロリジン-2-オン-5-イル基を意味し、好ましくはピロリジン-2-オン-5-イル基である。

本願明細書において用いる「キノリル基」とはキノリン環から任意の水素原子を1個除いて誘導される一価の基を意味し、具体的には例えば、2-キノリル基、3-キノリル基、4-キノリル基、5-キノリル基、6-キノリル基、7-キノリル基、8-キノリルを意味し、好ましくは2-キノリル基があげられる。

式



(式中、Y<sup>2a</sup>、Y<sup>2b</sup>およびY<sup>2c</sup>は前記定義と同意義を意味する。)で表わされる基において、好適な例としては、式



で表わされる基があげられる。

本明細書中において表される「置換基を有していてもよい」とは、「置換可能な部位に、任意に組み合わせて1または複数個の置換基を有していてもよい」と同意義である。

本願明細書において用いる「置換基を有していてもよい」における当該置換基として代表的な例をあげると、

(1) ハロゲン原子

(例えばフッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子、等) ;

(2) 水酸基 ;

(3) シアノ基 ;

(4) ニトロ基 ;

(5) カルボキシ基 ;

(6) アミノ基 ;

(7)  $C_{1-6}$  アルキル基

(例えばメチル基、エチル基、*n*-プロピル基、*iso*-プロピル基、*n*-ブチル基、*tert*-ブチル基、*n*-ペンチル基、1, 1-ジメチルプロピル基、1, 2-ジメチルプロピル基、2, 2-ジメチルプロピル基、1-エチルプロピル基、2-エチルプロピル基、*n*-ヘキシル基、等) ;

(8)  $C_{2-6}$  アルケニル基

(例えばビニル基、アリル基、1-プロペニル基、2-プロペニル基、イソプロペニル基、2-メチル-1-プロペニル基、3-メチル-1-プロペニル基、等) ;

(9)  $C_{2-6}$  アルキニル基

(例えばエチニル基、1-プロピニル基、2-プロピニル基、1-ブチニル基、2-ブチニル基、3-ブチニル基、3-メチル-1-プロピニル基、1-エチニル-2-プロピニル基、2-メチル-3-プロピニル基、等) ;

(10)  $C_{3-8}$  シクロアルキル基

(例えばシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、等) ;

(11)  $C_{3-8}$  シクロアルケニル基

(例えばシクロプロペン-1-イル、シクロプロペン-3-イル、シクロブテン-1-イル、シクロブテン-3-イル、1, 3-シクロブタジエン-1-イル、シクロペンテン-1-イル、シクロペンテン-3-イル、シクロペンテン-4-イル、



1, 3-シクロペンタジエン-1-イル、1, 3-シクロペンタジエン-2-イル、1, 3-シクロペンタジエン-5-イル、シクロヘキセン-1-イル、シクロヘキセン-3-イル、シクロヘキセン-4-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-1-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-2-イル、1, 3-シクロヘキサジエン-5-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-3-イル、1, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、等) ;

(12)  $C_{1-6}$ アルコキシ基

(例えばメトキシ基、エトキシ基、*n*-プロポキシ基、*iso*-プロポキシ基、*sec*-プロポキシ基、*n*-ブトキシ基、*iso*-ブトキシ基、*sec*-ブトキシ基、*tert*-ブトキシ基、*n*-ペンチルオキシ基、*iso*-ペンチルオキシ基、*sec*-ペンチルオキシ基、*n*-ヘキソキシ基、*iso*-ヘキソキシ基、1, 1-ジメチルプロピルオキシ基、1, 2-ジメチルプロポキシ基、2, 2-ジメチルプロピルオキシ基、等) ;

(13)  $C_{1-6}$ アルケニルオキシ基

(例えばビニロキシ基、アリロキシ基、1-プロペニルオキシ基、2-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、2-メチル-1-プロペニルオキシ基、3-メチル-1-プロペニルオキシ基、2-メチル-2-プロペニルオキシ基、3-メチル-2-プロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、3-ブテニルオキシ基、1-ペンテニルオキシ基、1-ヘキセニルオキシ基、1, 3-ヘキサレンジエニルオキシ基、1, 6-ヘキサレンジエニルオキシ基、等) ;

(14)  $C_{1-6}$ アルキルチオ基

(例えばメチルチオ基、エチルチオ基、*n*-プロピルチオ基、*iso*-プロピルチオ基、*n*-ブチルチオ基、*iso*-ブチルチオ基、*sec*-ブチルチオ基、*tert*-ブチルチオ基、*n*-ペンチルチオ基、1, 1-ジメチルプロピルチオ基、1, 2-ジメチルプロピルチオ基、2, 2-ジメチルプロピルチオ基、1-エチルプロピルチオ基、2-エチルプロピルチオ基、*n*-ヘキシルチオ基、1-メチル-2-エチルプロピルチオ基、等) ;

(15)  $C_{1-6}$ アルケニルチオ基

(例えばビニルチオ基、アリルチオ基、1-プロペニルチオ基、2-プロペニルチオ基、イソプロペニルチオ基、2-メチル-1-プロペニルチオ基、3-メチル-1-プロペニルチオ基、2-メチル-2-プロペニルチオ基、3-メチル-2-プロペニルチオ基、1-ブテニルチオ基、2-ブテニルチオ基、3-ブテニルチオ基、1-ペンテニルチオ基、1-ヘキセニルチオ基、1,3-ヘキサジエニルチオ基、1,6-ヘキサジエニルチオ基、等) ;

(16)  $C_{1-14}$ アリロキシ基

(例えばフェニルオキシ基、等) ;

(17)  $C_{2-7}$ アシル基

(例えばアセチル基、プロピオニル基、ブチロイル基、等) ;

(18)  $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基

(例えばフェニル基、1-ナフチル基、2-ナフチル基、等) ;

(19) 4~14員非芳香族炭化水素環式基

(例えば1) ピロリジル基、ピローリリル基、ピペリジル基、ピペラジル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、モルホルリル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、アジリジニル基、オキシラニル基、オキサチオラニル基 ;

2) ピリドン環から誘導される基 ;

3) フタルイミド環、スクシンイミド環、等の縮合環から誘導される基、等) ;

(20) 5~14員芳香族複素環式基

(例えばピロリル基、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、イミダゾリル基、ベンツイミダゾリル基、インドリル基、インダゾリル基、キノリル基、イソキノリル基、チエニル基、ベンゾチエニル基、フリル基、ピラニル基、ベンゾフリル基、チアゾリル基、ベンゾチアゾリル基、等) 、

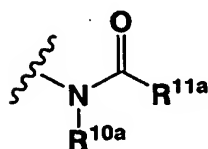
(21) アミド基、

(22)  $C_{1-6}$ 脂肪族炭化水素基を置換基として有するスルホニル基、

(23) スルホンアミド基、

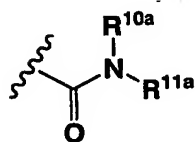
(24)  $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、

- (25)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、  
 (26)  $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基、  
 (27)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、  
 (28)  $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、  
 (29) ホルミル基、  
 (30) 式



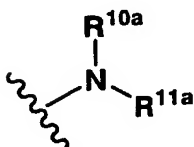
(式中、 $R^{10a}$ および $R^{11a}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)

(31) 式



(式中、 $R^{10a}$ および $R^{11a}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)

(32) 式



(式中、 $R^{10a}$ および $R^{11a}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)

等の基があげられ、本願明細書における「置換基を有していてもよい」とは、これらの置換基群から選ばれる1～4個の基を置換基として有していてもよいことを示す。

また、「置換基を有していてもよい」における当該置換基としてあげた前記

(6)～(23)におけるアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_2$

$C_{1-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルケニルオキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、 $C_{1-6}$ アルケニルチオ基、 $C_{1-14}$ アリロキシ基、 $C_{2-7}$ アシル基、 $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、4～14員非芳香族炭化水素環式基または5～14員芳香族複素環式基、アミド基、 $C_{1-6}$ 脂肪族炭化水素基を置換基として有するスルホニル基またはスルホンアミド基は、更に、前記

(1)～(23)に記載の

- (a) ハロゲン原子、
- (b) 水酸基、
- (c) シアノ基、
- (d) ニトロ基、
- (e) カルボキシ基、
- (f) アミノ基、
- (g)  $C_{1-6}$ アルキル基、
- (h)  $C_{2-6}$ アルケニル基、
- (i)  $C_{2-6}$ アルキニル基、
- (j)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基、
- (k)  $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、
- (l)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、
- (m)  $C_{1-6}$ アルケニルオキシ基、
- (n)  $C_{1-6}$ アルキルチオ基、
- (o)  $C_{1-6}$ アルケニルチオ基、
- (p)  $C_{1-14}$ アリロキシ基、
- (q)  $C_{2-7}$ アシル基、
- (r)  $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、
- (s) 4～14員非芳香族炭化水素環式基、
- (t) 5～14員芳香族複素環式基、
- (u) アミド基、

(v)  $C_{1-6}$ 脂肪族炭化水素基を置換基として有するスルホニル基および

(w) スルホンアミド基からなる群から選ばれる1～4個の基で置換基を有しているてもよい。

本願明細書において用いる「置換基を有しているてもよい」における当該置換基として好ましい例をあげると、

(a-1) ハロゲン原子、

(a-2) 水酸基、

(a-3) ニトリル基、

(a-4) それぞれ1～3個ハロゲン原子または水酸基で置換基を有しているてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{2-6}$ アルケニル基、 $C_{2-6}$ アルキニル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、

(a-5)  $C_{6-10}$ 芳香族炭化水素環式基

(a-6) 5～14員芳香族複素環式基

(a-7) 5～14員複素環式基、

(a-8) カルボキシ基、

(a-9) トリフルオロメチル基、

(a-10)  $C_{1-6}$ アルキルカルバモイル基、

(a-11)  $C_{1-6}$ アルコキシカルボニル基、

(a-12)  $C_{2-7}$ アシル基、

(a-13)  $C_{1-6}$ アルキルカルボニルオキシ基、

(a-14)  $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、

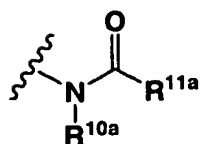
(a-15)  $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、

(a-16)  $C_{1-6}$ アルキルチオ基、

(a-17) ニトロ基、

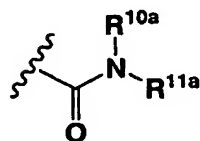
(a-18) ホルミル基、

(a-19) 式



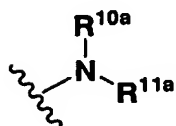
式中、 $R^{10a}$ および $R^{11a}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）

(a-20) 式



(式中、 $R^{10a}$ および $R^{11a}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)

(a-21) 式



(式中、 $R^{10a}$ および $R^{11a}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)などの置換基をあげることができる。

本願明細書において用いる「置換基を有していてもよい」における当該置換基としてより好ましい例をあげると、

(a-1) ハロゲン原子、

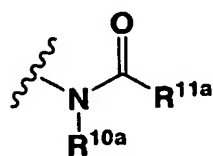
(a-2) 水酸基、

(a-3) ニトリル基、

(a-4) それぞれ1～3個ハロゲン原子または水酸基で置換基を有していてもよい、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、

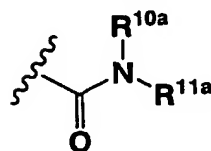
(a-17) ニトロ基、

(a-19) 式



式中、 $R^{10a}$ および $R^{11a}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。）

(a-20) 式



(式中、 $R^{10a}$ および $R^{11a}$ はそれぞれ独立して水素原子または $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。) で表わされる基である。

本願明細書において用いる「置換基を有していてもよい」における当該置換基としてより好ましい例をあげると、ハロゲン原子、ニトリル基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、トリフルオロメチル基があげられる。

本願明細書において用いる「置換基を有していてもよい」における当該置換基としてさらに好ましい例をあげると、フッ素原子、シクロプロピル基、トリフルオロメチル基またはメトキシ基などがあげられる。

本願明細書において用いる「置換基を有していてもよい」における置換基が2以上ある場合、当該置換基が互いに結合することによって環を形成しても良い。例えば、「置換基を有していてもよいフェニル基」という場合には、ピペロニル基などが含まれる。

本発明における一般式(I)で示される化合物において、Cyは5～6員芳香族複素環であるが、好ましくは5員芳香族複素環、より好ましくはチオフェン環であり、もっとも好ましくはCyおよび該Cyと隣接するピラゾール環からなる部分構造が1H-チエノ[2,3-c]ピラゾールとなるものである。

本発明における一般式(I)で示される化合物において、nは0、1、2、3または4であるが、好ましくは1または2である。

本発明の一般式 (I I) で示される化合物において、 $Q^1 \sim Q^4$  はそれぞれ独立して  $-NV^1-$ 、 $-CV^2=$ 、 $-N=$ 、 $-N(\rightarrow O)=$  または  $-CO-$  であって、そのうち少なくとも 1 つは  $-NV^1-$  または  $-N=$ 、 $-N(\rightarrow O)=$  すなわち窒素原子を環上に含むものであるが、 $Q^1 \sim Q^4$  のうち 1 つだけが  $-NV^1-$  または  $-N=$ 、 $-N(\rightarrow O)=$  であるのが好ましく、また、 $-NV^1-$  または  $-N=$ 、 $-N(\rightarrow O)=$  の置換基のうち、好ましいのは  $-N=$  である。さらに、 $Q^1$ 、 $Q^3$  または  $Q^4$  のいずれか 1 つが  $-NV^1-$  または  $-N=$ 、 $-N(\rightarrow O)=$  であり、特に  $-N=$  であることが好ましい。

本発明にかかる一般式 (I I I) で示される化合物において、 $Rd$ 、 $Re$  または  $Rf$  はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、置換基を有していてもよい  $C_{2-7}$  アシル基、 $-CO-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NR^{2b}CO-R^{2a}$  または  $-NR^{2a}R^{2b}$  を意味する（前記式中、 $R^{2a}$  および  $R^{2b}$  はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基を意味する。）であるが、 $Rd$ 、 $Re$  または  $Rf$  のうち、少なくとも 1 つは水素原子でないことが好ましく、さらにいずれか 1 つだけが水素原子でないことがより好ましい。すなわち、 $Rd$ 、 $Re$  または  $Rf$  のうち、少なくとも 1 つ以上は水素原子以外の置換基が好ましく、さらに  $Rd$ 、 $Re$  または  $Rf$  のうち、いずれか 2 つが水素原子であって他の 1 つが水素原子以外の置換基であることがより好ましい。前記「水素原子でない」という場合、ハロゲン原子、水酸基もしくは置換基を有していてもよいアルコキシ基が好ましい置換基であり、フッ素原子またはメトキシ基がより好ましい置換基である。

本発明の一般式 (I)  $\sim$  (I I I) で示される化合物において、 $R^1$  は式  $-(CO)_h-(NR^a)_j-(CR^b=CR^c)_k-Ar$ （前記式中  $R^a$ 、 $R^b$  および  $R^c$  はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニル基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、置換基を有していてもよい  $C_{2-6}$  アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキルチオ基、置換基を有していても



よい $C_{2-6}$ アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい4～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を示し、 $A_r$ は置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味し、 $h$ 、 $j$ および $k$ はそれぞれ独立して0または1を意味する)で表される基であるが、好ましくは $h$ および $j$ が0であることが好ましく、 $h$ および $j$ が0であり、かつ $k$ が1であることがより好ましい。

本発明の一般式(I)～(III)で示される化合物において、 $R^a$ 、 $R^b$ および $R^c$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい4～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基であるが、好ましくは水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基であり、より好ましくは水素原子またはハロゲン原子である。

本発明の一般式(I)～(III)で示される化合物において、 $A_r$ は置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基であるが、好ましくは置換基を有していてもよいベンゼン環、置換基を有していてもよいナフタレン環、置換基を有していてもよいチオフェン環または置換基を有していてもよいピリジン環である。

本発明の一般式(I)～(III)で示される化合物において、 $L$ は単結合、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニレン基または置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニレン基であるが、好

ましくは単結合または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、より好ましくは単結合、メチレン基またはエチレン基である。

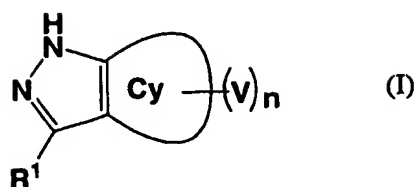
本発明の一般式 (I) ~ (III) で示される化合物において、Xは単結合、 $-NR^7-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-NR^8-Z-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^8-CO-Z-$ 、 $-NR^8-C(O)O-$ 、 $-NR^8-S-$ 、 $-NR^8-SO-$ 、 $-NR^8-SO_2-Z-$ 、 $-NR^9-CO-NR^{10}-$ 、 $-NR^9-CS-NR^{10}-$ 、 $-S(O)_m-NR^{11}-Z-$ 、 $-C(=NR^{12})-NR^{13}-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)-NR^{14}-$ または $-CH_2-NR^8-COR^7-$  (前記式中、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい4~14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5~14員芳香族複素環式基を意味し、Zは単結合または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味し、mは0、1または2を意味する。) で表わされる基を意味するが、単結合、 $-CO-NR^8-Z-$ 、または $-NR^8-CO-Z-$ が好ましい。

本発明の一般式 (I) ~ (III) で示される化合物において、Yは水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、シアノ基、カルボキシル基または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい4~14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5~14員芳香族複素環式基を意味する。

置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいアミノ基もしくは式 $-W-R^{15}$ （式中、WはCOまたは $SO_2$ を示し； $R^{15}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味する）で表される基からなる群から選ばれるのであるが、好ましくは置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基であり、より好ましくは5～6員芳香族複素環式基である。また、Yが $-W-R^{15}$ であるとき、WがCOであり、 $R^{15}$ が置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよいアミノ基が好ましい。

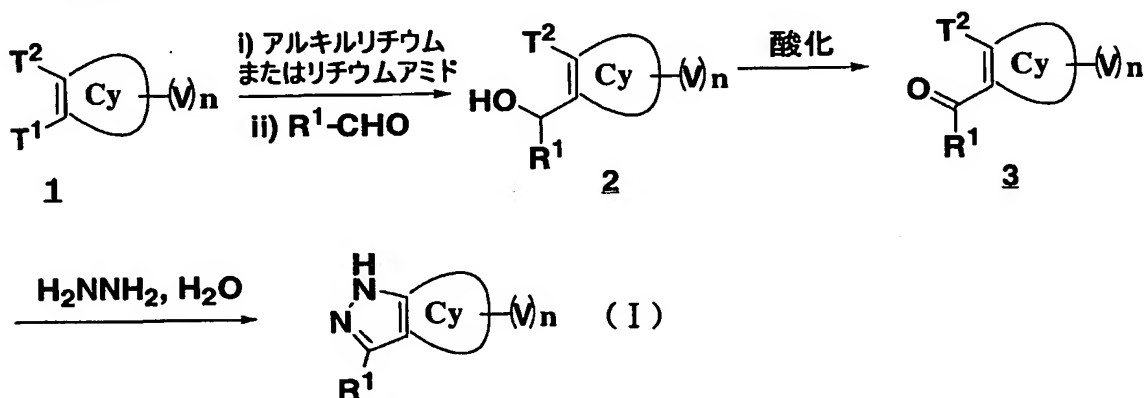
本発明の一般式（I）～（III）で示される化合物において、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい4～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基であるが、好ましくは水素原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基である。

本発明にかかる前記式（I）～（III）で表される化合物の一般的な合成法を以下に示す。なお、以下の一般的合成法において、前記一般式（I）を基にして例示されるものは、特記しない限り一般式（II）及び（III）についても当然に適用されるものであることは言うまでもない。特に後述する置換基 $R^1$ 導入方法については一般式（II）及び（III）についても当然に適用される。



本発明にかかる前記式 (I) で表わされる縮合ピラゾール化合物の代表的な製造法について以下に示す。なお、以下の製造方法 1～80 の反応スキームにおいて用いる Cy は前記定義とそれぞれ同意義を意味する。R<sup>1</sup>、Q<sup>1</sup>、Q<sup>2</sup>、Q<sup>3</sup>、Q<sup>4</sup>、V はそれぞれ前記定義とそれぞれ同意義を意味する。なお、下記の製造方法のスキーム中において試薬として表されている V は単独で存在してもよいし、適当な脱離基を伴っていてもよい。n は 0、1、2、3 または 4 を意味する。T<sup>1</sup> は水素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味する。T<sup>2</sup> はハロゲン原子を意味し、好ましくはフッ素原子を意味する。T<sup>3</sup> は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を意味し、好ましくは臭素原子またはヨウ素原子を意味する。Pro、Pro<sup>1</sup> は保護基を意味する。J、J<sup>1</sup>、J<sup>2</sup> は特に限定されないが、それぞれ独立してアルキル基を意味し、または一緒に環を形成していてもよい。V<sup>1</sup>、V<sup>2</sup> はそれぞれ V と同義である。

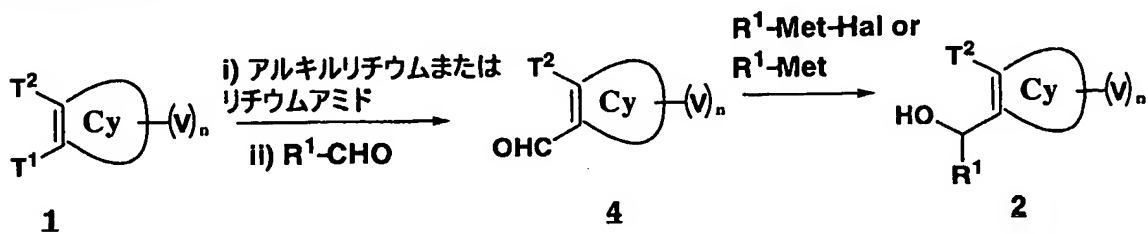
#### 製造方法 1



化合物 (I) は、芳香環化合物 1 をアルキルリチウムまたはリチウムアミド等で金属アリールとし、アリールアルデヒドを反応させることによりアルコール 2 とし、酸化してケトン 3 とした後に、ヒドラジンでインダゾール環を閉環させることで、製造することができる。芳香環化合物 1 を金属アリールへと変換するアルキルリチウムとしては、例えば *n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-

ブチルリチウム、フェニルリチウム等が用いられ、必要に応じてジアザビシクロ[2. 2. 0] オクタン、*N, N, N', N'*-テトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチルホスホラミド等の添加剤を加えることができる。また、リチウムアミドとしては、例えばリチウムジイソプロピルアミド、リチウム2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジド等が用いられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他ベンゼン、トルエン等が好ましい。反応温度は、 $-78^{\circ}\text{C}$ ないし室温である。化合物2のアルコールを酸化する酸化剤としては、例えば二酸化マンガン、三酸化硫黄-ピリジン錯体、*N*-メチルモルホリン-*N*-オキシド、各種クロム酸酸化剤等を用いることができ、また、スワン酸化、モファット酸化等を行うこともできる。溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を用いることができ、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、*N, N*-ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常 $-78^{\circ}\text{C}$ ないし溶媒の還流温度である。化合物3を、ヒドラジン-水和物で環化させる反応は、無溶媒で行うこともできるが、溶媒を用いることもできる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、その他ピリジン、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン等があげられる。ヒドラジン-水和物の使用量は、原料に対し2ないし20等量である。反応温度は、通常 $0^{\circ}\text{C}$ ないし溶媒の還流温度である。

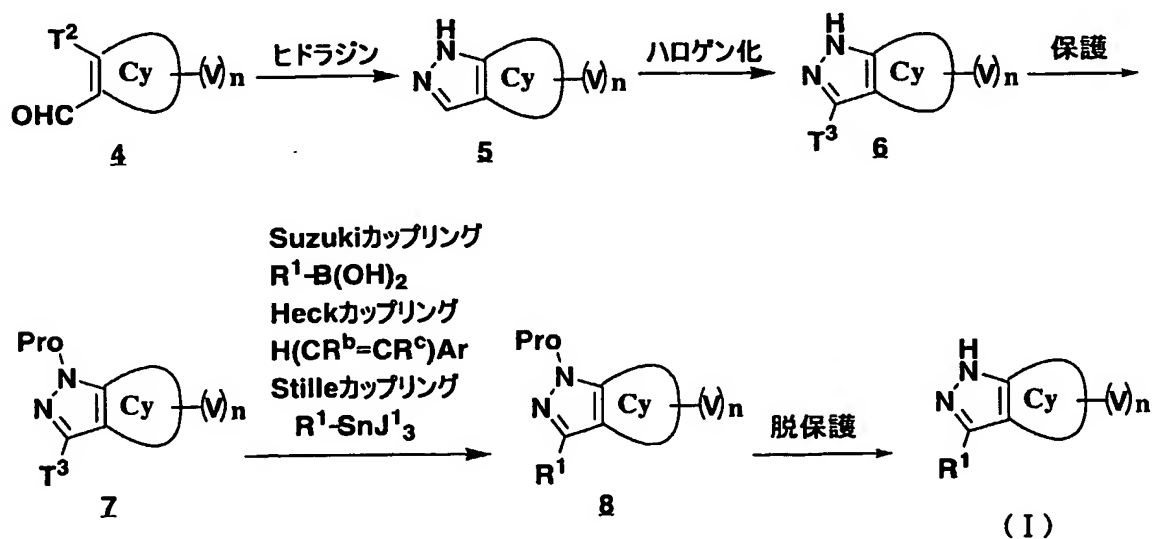
#### 製造方法2



化合物2は、製造方法2によっても製造できる。芳香環化合物1を、製造方法1

に従い金属アリールとし、ホルミル化剤と反応させることにより、化合物 4 を製造できる。ホルミル化剤としては、例えば *N*, *N*-ジメチルホルムアミド、*N*-ホルミルピペリジン、メチルフェニルホルムアミド等があげられる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他ベンゼン、トルエン等があげられる。反応温度は、 $-78^{\circ}\text{C}$  ないし室温である。化合物 2 は、化合物 4 に金属アリールまたは金属ハロゲノアリールを反応させることで製造できる。金属アリールまたは金属ハロゲノアリールは、例えばハロゲノアリールをアルキルリチウム、マグネシウム、亜鉛等を用いて、アリールリチウムまたは金属ハロゲノアリールとすることで容易に調整することができる。アルキルリチウムとしては、例えば *n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、フェニルリチウム等が用いられ、必要に応じて *N*, *N*, *N'*, *N'*-テトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチルホスホラミド等の添加剤を加えることができる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他ベンゼン、トルエン等があげられる。反応温度は、 $-78^{\circ}\text{C}$  ないし室温である。

### 製造方法 3



化合物(I)は、化合物4を製造方法1に準じてヒドラジンで閉環してインダゾール化合物5に導いた後、3位をハロゲン化して化合物6とし、ピラゾール1位を保護して化合物7とした後、カップリング反応により3位に置換基を導入し、1位の脱保護を行うことによって製造できる。カップリング反応により導入できるR<sup>1</sup>としては、前記定義と同義であるが、好ましくはh=j=0の場合である。ピラゾール3-位に芳香環が直結した化合物8は、アリールボロン酸とのSuzukiカップリングまたはアリールトリアルキル錫等によるStille反応により製造できる。また、特に3-位にスチレン類(h=j=0, k=1)を有する化合物8は、Suzukiカップリング以外にも、化合物7に対しスチレン類を作用するHeck反応によるカップリングによっても製造できる。3-スチレン類化合物8の合成法は、後述する製造方法35から40等に準ずる。3位のハロゲン化試薬としては、例えばN-ブロモスクシンイミド、N-ヨードスクシンイミド、N-クロロスクシンイミド、臭素、ヨウ素等が用いられ、必要に応じて2, 2'-アゾジイソブチロニトリル、過酸化ベンゾイル等のラジカル開始剤または水酸化ナトリウム等の塩基を加えることができる。ハロゲン化試薬の使用量は、原料に対して1.05ないし1.2当量である。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N, N-ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

1位の保護基としては、例えばtert-ブトキシカルボニル基、p-トルエンスルホニル基、トリチル基、メトキシメチル基等が挙げられる。tert-ブトキシカルボニル基およびp-トルエンスルホニル基の導入は、塩基の存在下、化合物6とジ-tert-ブチルジカーボネートあるいはp-トルエンスルホニルクロリドと反応させることにより達成される。塩基としては特に限定はされないが、例えばトリエチルアミン、4-N, N-ジメチルアミノピリジン等が好ましい。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶

媒や、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常0℃ないし溶媒の還流温度である。

トリチル基およびメトキシメチル基の導入は、塩基の存在下、化合物6とクロロトリフェニルメタンあるいはクロロメチルメチルエーテルと反応させることにより達成される。塩基は特に限定されないが、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、リチウムジイソプロピルアミド、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等が好ましい。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、-20℃ないし溶媒の還流温度である。

Heck反応に用いる芳香族オレフィン類や、Suzukiカップリングに用いるアリールボロン酸は、市販されているものは購入し、市販されていないものは定法に従い容易に調製することができる。アリールボロン酸は、例えばハロゲノアリールをアルキルリチウム、マグネシウム、亜鉛等を用いて、アリールリチウムまたは金属ハロゲノアリールとした後、ホウ酸トリアルキルと反応させてホウ酸エステルとした後、加水分解することで調製できる。アルキルリチウムとしては、例えば *n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、フェニルリチウム等が用いられ、必要に応じて *N*, *N*, *N'*, *N'*-テトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチルホスホラミド等の添加剤を加えることができる。アリールリチウムとホウ酸トリアルキルとを反応させてホウ酸エステルとした後の加水分解は、水を添加することでも行えるが、塩酸、硫酸等の酸を用いることもできる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒が好ましい。反応温度は、-78℃ないし室温である。芳香族オレフィン類は、アリールアルデヒドとメチルホスホニウムイリドを反応させることで調製できる。例えばメチルトリフェニルホスホニウム塩を塩基で処理してメチルホスホ



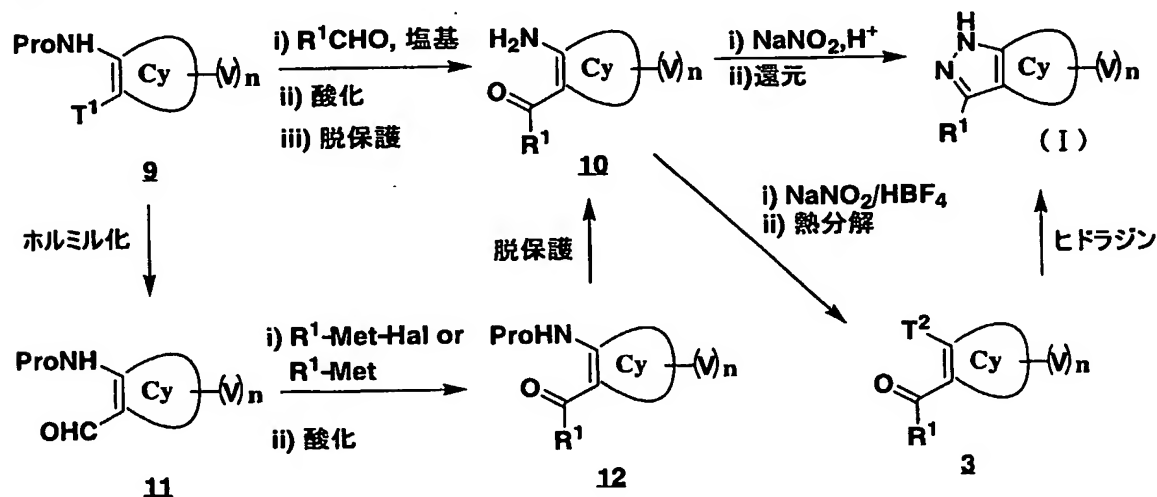
ニウムイリドとし、同一系内でアリールアルデヒドと反応させることで、芳香族オレフィン類を製造できる。塩基としては例えば、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム メトキシド、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等があげられる。溶媒としては特に限定されないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系炭化水素類、トルエン等があげられる。反応温度は、 $-20^{\circ}\text{C}$ ないし溶媒の還流温度である。

Suzukiカップリングに用いるアリールボロン酸またはHeck反応に用いる芳香族オレフィン類の使用量としては、原料に対して1ないし3当量である。使用する触媒としては、例えば酢酸パラジウム(II)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム(II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等があげられる。触媒の使用量は、原料に対して約5%モルである。必要に応じて、触媒の2倍モルのホスフィン配位子、例えばトリ-*tert*-ブチルホスフィン、2-(ジ-*tert*-ブチルフォスフィノ)ピフェニル、2-(ジクロヘキシルフォスフィノ)ピフェニル、トリフェニルホスフィン等を加えることができる。使用する塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、フッ化カリウム等が上げられる。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えばジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トルエン等があげられる。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度である。

*tert*-ブトキシカルボニル基およびトリチル基の脱保護は、酸で容易に達成される。酸としては塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等が用いられる。必要に応じて、チオフェノール、トリ-*is*o-プロピルシラン等のラジカルスカベンジャーを加えることができる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、その他アニソール等があげられる。反応温度は $-20^{\circ}\text{C}$ あるいは溶媒の還流温度である。また、*tert*-ブトキシカルボ

ニル基および *p*-トルエンスルホニル基の脱保護は、塩基により容易に達成される。塩基としては特に限定されないが、水酸化ナトリウム水、水酸化カリウム水等が挙げられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒があげられる。反応温度は室温あるいは溶媒の還流温度である。メトキシメチル基の脱保護は、一般的に酸処理により達成できるが、酸処理により不完全に脱保護されたアミナールが残存する場合は、さらにアンモニア水で処理することにより達成される。

#### 製造方法 4



化合物 (I) は、化合物 9 に対して塩基で処理することにより適当に保護されたアミノ基に隣接する  $\alpha$  位を金属化し、アルデヒドに求核付加して得られたアルコールを酸化、アミノ基の脱保護を順次行うことによってアミノケトン 10 を得た後、アミノケトン 10 をジアゾ化及び還元することによりピラゾールへの閉環を伴い、化合物 (I) が製造できる。

アミノ基の保護基としては塩基に耐え得るものであれば特に限定されないが、好ましくは例えば *tert*-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基、メトキシメチル基等が挙げられる。化合物 9 を金属アリールへの変換は、基本的には製造方法 1 に準ずるが、塩基は 2 当量以上を必要とする。アルコールの酸化は製造方法 1 に準じた方法で達成できる。アミノ基の *tert*-ブトキシカルボニル基、

ベンジルオキシカルボニル基、メトキシメチル基等の脱保護は、酸処理により容易に達成できる。使用する酸は製造方法3に準ずるが、例えばベンジルオキシカルボニル基等は接触還元等の条件によっても脱保護が可能である。

芳香族アルデヒドの入手が比較的困難などの理由により、化合物9より直接化合物10に導けない場合は、保護されたアミノ基のオルト位をホルミル化し11を得た後、金属アリールまたは金属ハロゲノアリール等の求核付加し、さらにアミノ基の脱保護をすることにより、化合物10を得ることができる。ホルミル化の条件は製造方法2に準ずる。

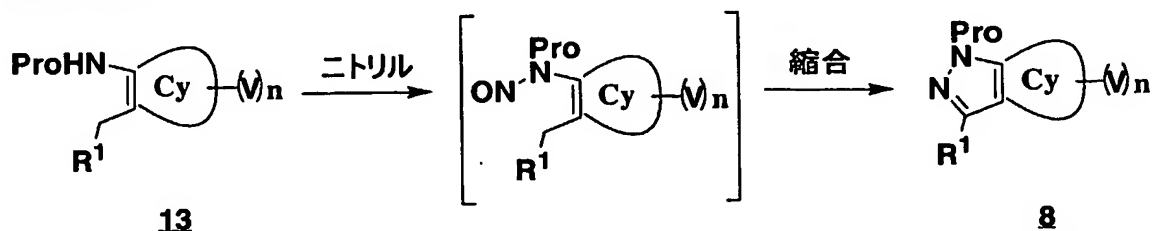
化合物10のジアゾニウム塩化は、酸の存在下に亜硝酸ナトリウムや亜硝酸イソアミル等の亜硝酸エステルを反応させることで達成される。反応溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、水等を用い、酸としては塩酸、硫酸、酢酸等を用いることができる。反応温度は通常0℃付近である。

ジアゾニウム塩の還元、それに続くインダゾール環の閉環は、酸の存在下に例えば塩化錫(II)や塩化銅(II)などの還元剤を作用させて、中間体であるヒドラジンへと導くことで達成され、これらの使用量は通常原料に対し1ないし10当量である。一般に反応系内で自発的に脱水を伴い閉環し、化合物(I)が得られる。反応溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、その他塩酸、硫酸、酢酸等を用いることができる。反応温度は通常0℃ないし溶媒の還流温度である。

別法として、アミノ基を適当なハロゲン原子で置換し化合物3として、製造方法1の如くヒドラジンで環化することで、化合物(I)を得ることができる。ハロゲン原子は特に限定されないが、ハロゲン原子としてフッ素が原子好ましい。この具体的な方法として、Baltz-Schiemann反応が挙げられ、これを行うことによりフルオロケトン3を導くことができる。Baltz-Schiemann反応は化合物10に亜硝酸ナトリウムや亜硝酸イソアミル等の亜硝酸エステルを四フッ化ホウ素酸中作用させ、ジアゾニウムテトラフルオロホウ酸塩へと変換し、熱分解や光分解を行うことにより達成される。ジアゾ化に用いられる亜硝酸エステルまたは亜硝酸塩は、原料に対し、通常1ないし2当量で、反応温度は好ましくは

通常0℃以下で行われる。四フッ化ホウ素酸以外にも、ヘキサフルオロリン酸、ヘキサフルオロケイ酸、ヘキサフルオロアンチモン酸等を使用することができる。ジアゾニウム塩を単離した後、熱分解は、硫酸バリウムやフッ化バリウム等に希釈して行うか、またはアセトン、ヘキサンなどの有機溶媒中で加熱することもできる。ジアゾニウム塩の単離が困難な場合は塩化銅などの銅塩や銅粉を溶液中に加えて熱分解を行うこともできる。

#### 製造方法5



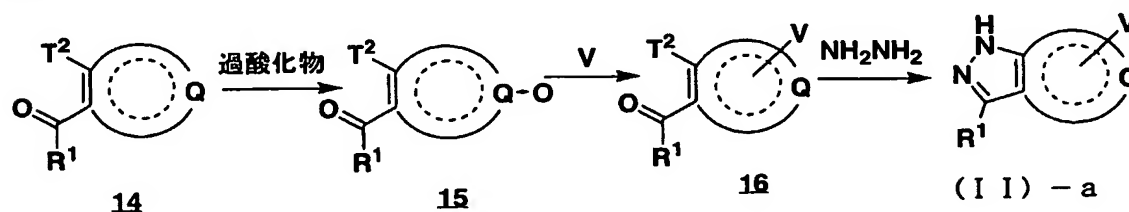
化合物13は製造方法5の如く製造することもできる。ここで、R<sup>1</sup>は前記式定義によるが、R<sup>1</sup>が水素に該当するようなメチル基であっても達成される。また、ここで挙げる保護基はなくてもよいが、好ましくはアミド基やカルバモイル基を指す。即ち、芳香環上でアミノ基またはそれと等価な官能基と、活性なメチル基または活性なメチレン基が隣接する化合物13を前駆体として、アミノ基またはそれと等価な官能基を亜硝酸塩または亜硝酸エステルによりニトロソ化し、上述の如き反応中間体を経由し反応系内で適当な酸または塩基の存在下で近傍の活性なメチル基またはメチレン基と分子内脱水縮合することによりピラゾール環化合物8を導くことができる。ニトロソ化の試薬としては、亜硝酸塩または亜硝酸エステルが挙げられる。亜硝酸エステルとしては特に限定されないが、例えば亜硝酸イソアミル、亜硝酸t-ブチルなどが挙げられ、亜硝酸塩としては亜硝酸ナトリウムや亜硝酸カリウム等を挙げることができる。特に亜硝酸塩を使用する場合はクラウンエーテルなどの相間移動触媒を共存させることもできる。亜硝酸塩または亜硝酸エステルの使用量は、原料に対して1ないし10当量である。アミノ基またはそれと等価な官能基としては、特に限定されないがアセタミドなどのアミド基が好ましく、その場合無水酢酸を溶媒として用いるか共存させるのが最も一般的である。縮合剤と塩基としては特に限定されないが、酢酸ナトリウム、酢酸カリウムなどが一般的であり、

使用量は通常 1 ないし 10 当量である。反応溶媒としては、無水酢酸の他にも反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素系溶媒、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ジオキサン、氷酢酸の他、塩酸、硫酸等の酸性溶媒中で反応を行うことにより縮合を完結させることもできる。反応温度は 0℃ ないし溶媒の還流温度である。

以下に、側鎖部分の製造方法を含めた一般式 (II) で表される化合物の具体的な製造方法を示すが、製造方法はこれらに限定されるものではない。

製造方法 6 から製造方法 12 において、Q は窒素原子を意味し、Q が含まれる芳香環上の原子のうち Q で示された以外の少なくとも 1 つは  $-CH=$  を意味する。この場合 Q は前記一般式 (II) 中の  $Q^1 \sim Q^4$  の総称であり、 $Q^1 \sim Q^4$  のうちのいずれか 1 つ、2 つまたは 3 つを意味する。

#### 製造方法 6



製造方法 1 等を利用して得られるハロゲノケトン化合物 14 を過酸化物で処理し、*N*-オキシド 15 に導いた後、*N*-オキシド 15 に対して種々の試薬を作用させることにより、通常配向性の優先する近傍の置換されていない炭素原子上に置換基を導入した化合物 16 を得ることができる。*N*-オキシドを原料として導入できる官能基としては、例えばシアノ基、ハロゲン基、アシルオキシ基、アルコキシ基等が挙げられる。得られた化合物 16 を、製造方法 1 に準じてヒドラジンで環化することにより、化合物 (II) - a を製造することができる。

化合物 14 を *N*-オキシドに導く方法としては、例えば *m*-クロロ過安息香酸、過酸化ベンゾイル、過酸化水素などの過酸化物が用いられ、過酸化物の使用量は原料に対し 1 ないし 10 当量である。反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン

などのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、水、酢酸等が挙げられる。反応温度は通常0℃ないし溶媒の還流温度である。

*N*-オキシドを利用することにより、近傍の炭素原子をシアノ化する方法は、例えばJ. Org. Chem. 1983, 48, 1375等 に示されるように、シアノ化剤を直接作用するかまたは酸クロリドの存在下でシアノ化剤を作用することで達成される。直接シアノ化を行う試薬として青酸ナトリウム、青酸カリウム、トリメチルシリルシアニド、ジエチルシアノホスフェート等が挙げられ、反応系内にトリエチルアミンや1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンダー7-セン、等の塩基を共存させても良い。上記のシアノ化剤と反応に酸クロリド共存させ実施することも可能で、これらとして塩化ベンゾイル、*N*, *N*-ジメチルカルバモイルクロリド等が挙げられる。反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、アセトニトリル、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ジメチル硫酸等の極性溶媒が用いられる。シアノ化剤、塩基、酸クロリドの使用量は原料に対して1ないし10当量である。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

*N*-オキシドを利用することにより、近傍の炭素原子をハロゲン化する試薬としては、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、塩化ベンゾイル、塩化

o

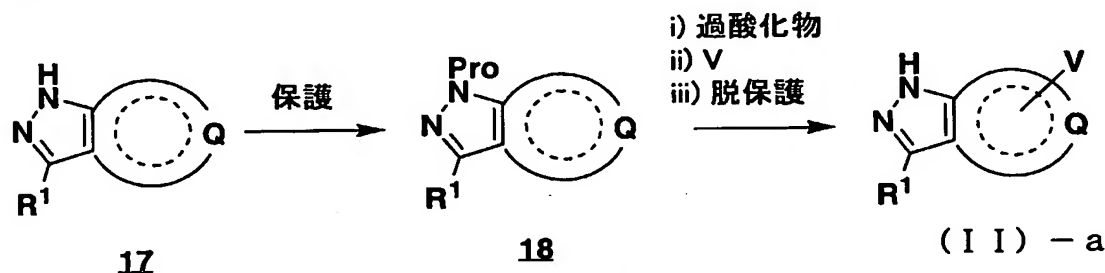
-トルエンスルホンイル、クロロ蟻酸エチル、塩化トリフルオロメタンスルホンイル、塩化チオニル等が挙げられる。反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド等の溶液中または無溶媒でも行うことができ、使用量は原料に対して1ないし溶媒量である。酸に不安定な基質の場合には、反応系内にトリエチルアミンなどの塩基を共存させることもできる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

*N*-オキシドの隣接する炭素原子をアシルオキシ化する試薬としては、通常カルボン酸無水物が用いられる。使用量は原料に対して1ないし溶媒量である。反応温度

は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

*N*-オキシドの隣接する炭素原子のアルコキシ化は、アルコール中で塩基の存在下クロロ蟻酸エチル、塩化 *p*-トルエンスルホニル等を用いることにより達成される。使用量は原料に対して1ないし10当量である。塩基としては、金属アルコキシド、トリエチルアミン等が用いられ、使用量は原料に対して1ないし2当量である。反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、通常導入したいアルコキシ基に相当するアルコール溶媒中で行うのが一般的である。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

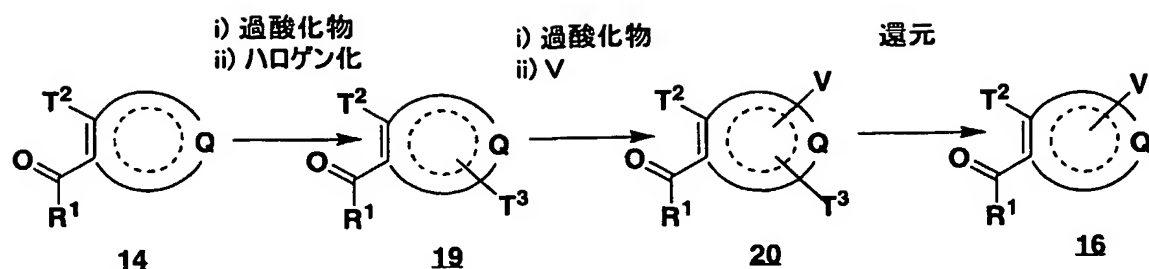
#### 製造方法 7



製造方法 6 と同様な手法を用いた官能基導入を、含窒縮合ピラゾール化合物 17 についても汎用することができる。即ち、化合物 17 のピラゾール環を保護し、化合物 18 に対して過酸化物を作用することにより、任意の窒素原子 Q を酸化して *N*-オキシドに導いた後、*N*-オキシドに対して種々の試薬を作用させることにより、配向性の優先する近傍の炭素原子上に置換基を導入し、脱保護することで化合物 (II) - a を製造することができる。

含窒縮合ピラゾール環の保護および脱保護は、製造方法 3 に準じた方法で達成される。なお、ピラゾール環の保護および脱保護の工程は、製造方法から除くこともできるが、収率や汎用性などを勘案して工程中に加えた方が好ましい。

#### 製造方法 8



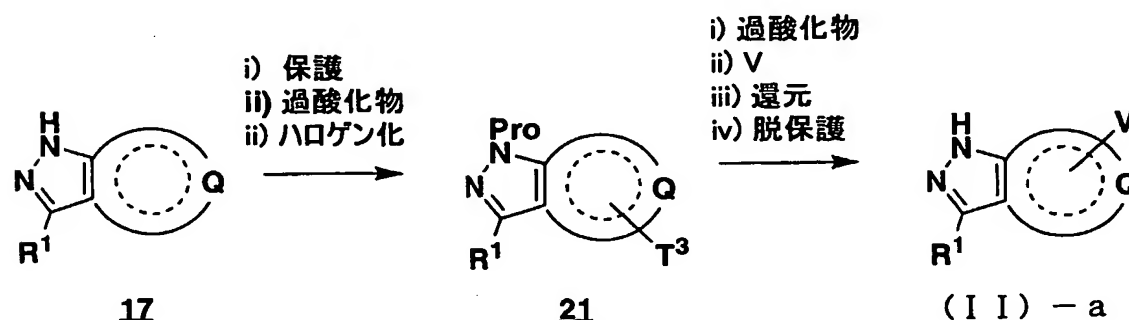
製造方法 6 における *N*-オキシドと種々の試薬との反応において、反応試剤の配向性により直接的に望ましい位置の炭素原子にハロゲンを除く官能基を導入することが困難な場合は、製造方法 8 の如く間接的に置換基を望ましい位置に導入することができる。即ち、製造方法 6 の変法として、一旦 *N*-オキシドをハロゲン化することにより配向性の優先する位置の炭素原子がハロゲンで置換された化合物 19 を得て、再び製造方法 6 と同様な手法を用いて望ましい位置に官能基導入された化合物 20 を得た後、還元により脱ハロゲン化し、目的とする中間体 16 を得ることで達成される。化合物 16 を製造方法 1 に従い、ヒドラジンで環化することにより化合物 (II) を得ることができる。ハロゲン  $T^3$  としては脱離容易な塩素、臭素、ヨウ素が挙げられるが、市販可能な試薬としてオキシ塩化リン、オキシ臭化リン等の利用できる塩素、臭素が好ましい。

化合物 20 で導入したハロゲン基を還元して化合物 16 へと導く方法としては、例えばパラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等を触媒にした水素添加や、亜鉛-酢酸、銅-酢酸等の条件が用いられる。その他ヒドラジンとパラジウム炭素等の条件も知られている。水素添加の溶媒としては反応を阻害しない物であれば特に限定されないがメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、その他酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、トルエン等があげられる。水素添加の触媒の使用量は、原料に対し重量で 5% ~ 20% である。水素の圧力は、通常常圧ないし 5 気圧である。反応温度は通常室温から溶媒の還流温度である。接触還元においては塩基を共存させ、より緩和に反応を行うことができ、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、トリエチルアミン等が挙げられる。反応温度は通常室温ないし溶媒の還流温度である。亜鉛-酢酸、



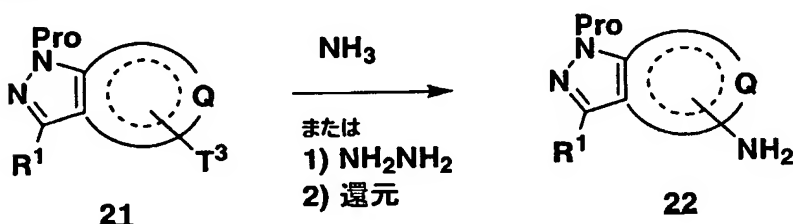
銅-酢酸等の溶媒としては、氷酢酸中で行うか含水酢酸等が用いられ、金属の使用量は、原料に対し 3 から 10 当量である。反応温度は通常溶媒の還流温度である。

#### 製造方法 9



製造方法 8 と同様に、*N*-オキシドに作用する反応試剤の配向性により、直接望ましい位置にある炭素原子に官能基を導入することが困難な場合は、製造方法 8 と同様な手法を、含窒縮合ピラゾール化合物についても汎用することができる。即ち、化合物 17 のピラゾールの 1 位を保護し、過酸化物で酸化して *N*-オキシドに導いた後、ハロゲン化して配向性の優先する化合物 21 を製造することができる。次いで化合物 21 を、再び過酸化物で処理し、適当な試薬を作用させることにより望ましい位置の炭素原子に置換基を導入し、順次脱ハロゲン、脱保護することで化合物 (II) - a を製造することができる。化合物 17 の保護および脱保護は、製造方法 3 に準じた方法で達成される。

#### 製造方法 10

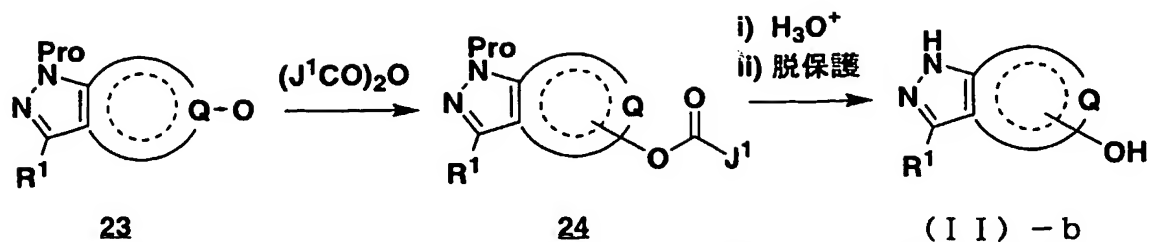


製造方法 8 等のように、*N*-オキシドにオキシ塩化リンなどのハロゲン化剤を作用させることにより導入されたハロゲン原子の置換位置が、環を構成する窒素原子のオルト位またはパラ位に該当する場合、アミン類を作用させることにより、ハロゲン原子を容易に置換してアニリン 22 を得ることができる。アニリン 22 は一級、二級、三級アミンのいずれであっても特に限定されないが、好ましくは一級アミン

に変換することができる。一級アミンを導入する方法としては、種々の方法が可能であるが、例えばイミノクロリドをヒドラジンと作用し続いて接触還元によりアミンを導く方法、液体アンモニアや濃アンモニア水を用いてアミンを導入する方法、またはフタルイミドカリウムを作用させた後ヒドラジン等で加水分解しアミンを導入する方法等が挙げられる。上述の反応を利用し、ハライド 2 1 をアニリン 2 2 へと変換することができる。

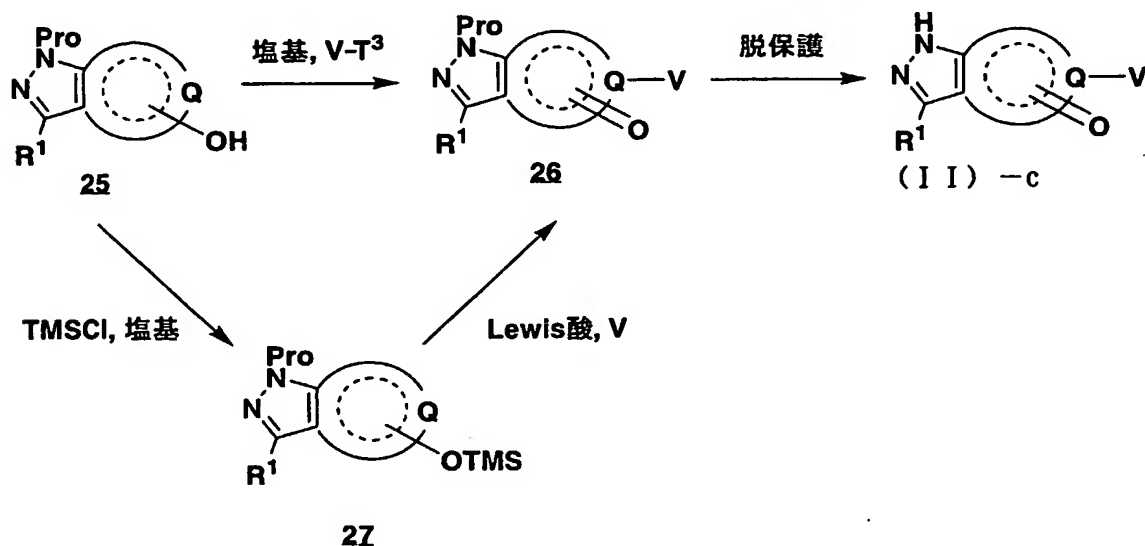
ヒドラジンとの反応は、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール系溶媒、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等種々の溶媒があげられる。ヒドラジンの使用量は通常 1 ないし溶媒量で、反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。接触還元の方法は、一般にラネーニッケルがよく用いられる。反応溶媒は含水のアルコール溶媒等が挙げられる。アンモニアを用いたアミノ化は、大過剰のアンモニアを作用することで容易に達成できる。メタノールなどのアルコール溶媒や水で希釈して反応に供することもできるが、直接液体アンモニアを作用させてもよく、場合によっては封管中で行うこともできる。反応温度は通常  $-78^{\circ}\text{C}$  から溶媒の還流温度である。フタルイミドカリウムの使用量は通常 1 ないし 2 当量で、反応溶媒は、反応に関与しないものであれば特に限定されないが、好ましくは *N*, *N*-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ピリジン、テトラヒドロフランやジオキサン等またはメタノールやエタノール等のアルコールが挙げられる。反応系中に塩基を共存させてもよく、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等が挙げられる。反応温度は通常室温ないし溶媒の還流温度である。導入したフタロイル基の脱保護は、一般に強塩基または還元条件において実施可能であるが、これらとして例えばヒドラジン、硫化ナトリウム、水素化ホウ素ナトリウム等が挙げられる。好ましくはヒドラジンをエタノール中、室温で作用させることにより達成することができ、使用量は原料に対し 1 ないし溶媒量である。

製造方法 1 1



製造方法 7 等で製造される *N*-オキシド 23 は、製造方法 6 で例示した如く、*N*-オキシドに酸無水物を作用させ、アシルオキシ化を行うことにより化合物 24 へ導くことができる。導入されたアシルオキシ基の置換位置が環を形成する窒素原子のオルト位またはパラ位に該当する場合、容易に加水分解されることによりピリドン化合物(II)-b へと導くことができる。加水分解試薬としては塩酸、硫酸、*p*-トルエンスルホン酸、アルカリでは水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム等が挙げられ、水溶液または含水アルコール溶媒等で容易に達成される。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

#### 製造方法 12



製造方法 11 等により、導入された水酸基の置換位置が環を形成する窒素原子のオルト位またはパラ位に該当する場合、化合物 25 に塩基の存在下で種々のハロゲン化物を作用させることにより、窒素原子に置換基が導入された化合物 26 を得ることができる。使用する塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、使用量は通常 1 ないし 2 当量である。使用するハロゲン化物

は特に限定されないが、臭化物、ヨウ化物が好ましく、使用量は原料に対して通常 1 ないし 3 当量である。ハロゲン化物としては脂肪族、芳香族いずれにおいても可能であり、適当な官能基を有していてもよい。芳香族ハロゲン化物の場合は、特にヨウ化物が好ましく、塩基の存在下ヨウ化銅などの金属触媒を加えることにより好結果が得られる。金属触媒の使用量は通常触媒量ないし 1 当量である。反応性の高いハロゲン化アラルキルやハロゲン化アリル等においては、塩基の代りにヨウ化ナトリウムなどの塩を共存させることで達成される。反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどの極性溶媒等が挙げられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

また、化合物 25 は塩基の存在下トリメチルシリルクロリド等のシリル化剤を作用することにより、水酸基がシリル化された化合物 27 が得られる。使用される塩基としては特に限定されないが、例えば *n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、フェニルリチウム、トリエチルアミン、炭酸カリウム等が挙げられ、使用量は 1 ないし 2 当量である。シリル化剤としては、トリメチルシリルクロリドやトリメチルシリルトリフルオロアセテート、トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート等が挙げられ、使用量は 1 ないし 2 当量である。反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。反応温度は、-78℃ないし溶媒の還流温度である。

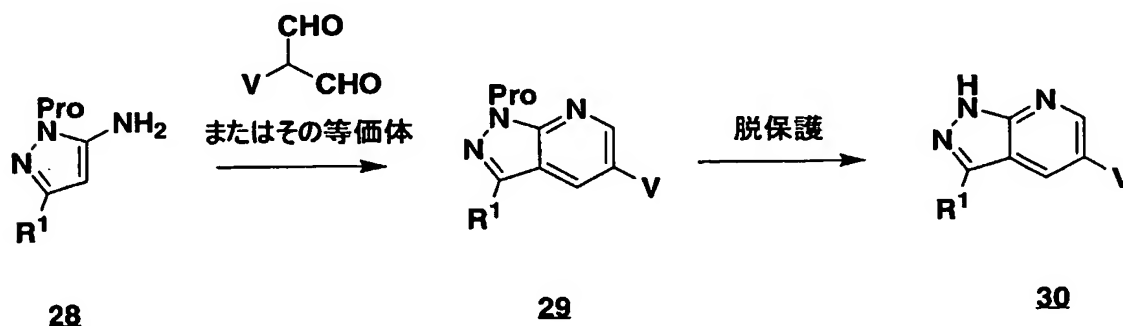
トリメチルシリル基等を導入することにより、化合物 27 を求核剤として作用させることも可能である。これにより化合物 27 は、ルイス酸存在下で種々の試薬 V と求核的に反応し、対応する付加物 26 を形成する。このような性質を有する化合物 27 と作用する試薬としては、特に限定されないが、エポキシド、アルデヒド、ケトン、共役エノン等のマイケル受容体等が挙げられ、使用量は原料に対して 1 な

いし 2 当量である。ルイス酸としては、特に限定されないが、塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素－ジエチルエーテル錯体、等が用いられ、使用量は 1 ないし 2 当量である。反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2－ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等が挙げられる。反応温度は、 $-78^{\circ}\text{C}$  ないし溶媒の還流温度である。

化合物 26 において保護基の脱保護は製造方法 3 などの方法に準じ、対応する (II)－c が得られる。

一般式 (I) または (II) に含まれる化合物の中には、前述に例示した製造工程を利用した製造方法以外にも、形成する縮合ピラゾール環に応じた固有の製造方法をとることにより、容易に製造できる化合物群が含まれる。以下に特定の複素環合成に対して有用な製造方法を、製造方法 13 から製造方法 19 に例示する。これらの化合物群の合成に関しては、勿論前述の製造方法を利用しても製造可能であり、また製造方法は以下の方法のみに限定されるものではないことは言うまでもない。

#### 製造方法 13



一般式 (II) 中  $Q^1 \sim Q^4$  において、 $Q^4$  のみが  $-\text{N}=\text{}$  である 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン類は、例えば製造方法 13 のように合成することができる。一般に 5-アミノ-1H-ピラゾール類 28 は、公知の方法 (Synthesis, 1987, 1124) に従い、マロナルデヒドまたはその等価体を作用させることにより 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン環 29 を形成することができる。この縮合反応において、マロナルデヒドまたはその等価体に適当な官能基を有していれば、縮合により直接含窒ピラゾール環 5 位に置換基を導入することも可能である。

マロナルデヒドの等価体として、特に限定はされないが、適当に官能基を有する試薬として、好ましくは2-シアノ-3, 3-ジメトキシ-1-プロペノレート ナトリウムが挙げられ、これにより5位にニトリル基が導入された1*H*-ピラゾロ [3, 4-*b*]ピリジン環29が合成できる。同様に2-ニトロマロナルデヒド ナトリウムを用いることにより5位にニトロ基が導入された1*H*-ピラゾロ [3, 4-*b*]ピリジン環29も製造できる。縮合反応の溶媒として、反応を阻害しない物であれば特に限定されないがメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、水等が用いられ、これらにアルカリを中和する酸を共存させるか、または酸性溶媒中で行うことができ、反応溶媒として例えば酢酸、塩酸、硫酸等が挙げられる。マロナルデヒドまたはその等価体の使用量は、通常原料に対し1ないし3当量用いられ、反応温度は通常室温から溶媒の還流温度である。

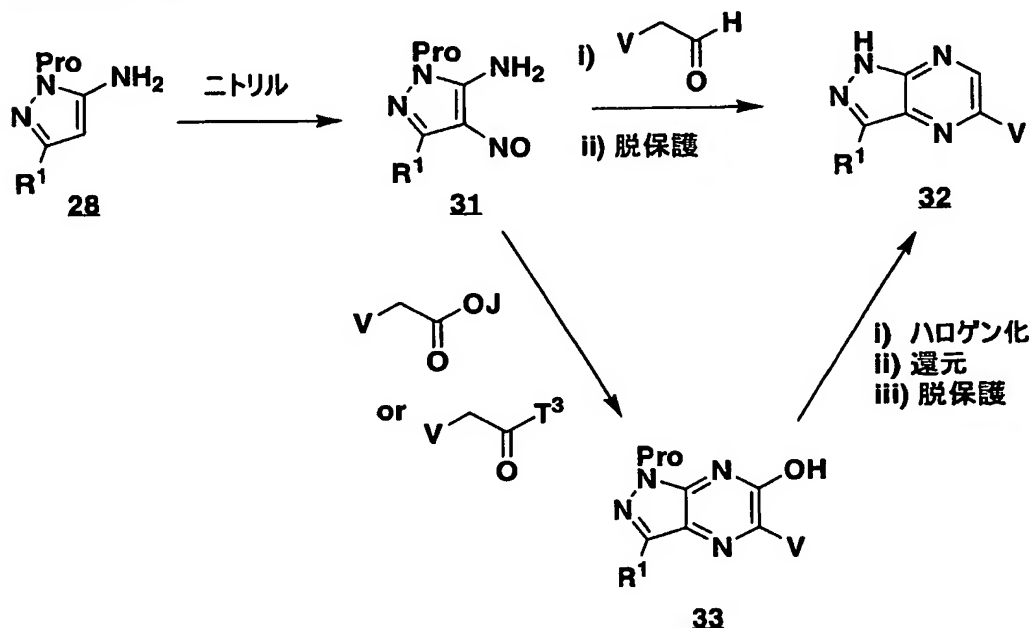
化合物29を脱保護することにより化合物30を製造することができる。保護基としては反応に影響を及ぼすものでなければ特に限定されないが、例えば、ベンジル基、ベンジルオキシカルボニル基、メトキシメチル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、トリチル基等が挙げられる。

ベンジルオキシカルボニル基、メトキシメチル基、*tert*-ブトキシカルボニル基、トリチル基の脱保護は製造方法3に準じて行うことができる。

ベンジル基の脱保護は、接触還元等のように活性水素を利用する方法の他、ルイス酸を作用させる方法、酸化的に加水分解する方法等が挙げられる。特殊な例としては、ピリジン塩酸塩中で加熱することにより脱保護できることも知られている。接触還元等の触媒としては製造方法8の如く、パラジウム-炭素や酸化白金などが用いられるが、水素化ナトリウムなどを活性水素種として用いる例もある。ルイス酸としては、好ましくは塩化アルミニウムなどを用い、使用量は1ないし10当量である。反応溶媒としては、特に反応に関与しない溶媒であれば限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルムなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン等が挙げられる。反応温度は室温ないし溶媒の還流温度である。酸化的な脱保護の目的で用いられる試薬としては、各種クロム酸、過マンガン酸、セリウムアンモニウムサルフェート、二酸化セレン等が挙げられ、各種クロム酸、過マンガン酸は一般に酸性溶媒中で作

用させことにより達成される。反応溶媒は例えば硫酸、酢酸、塩酸、水、アセトニトリル、アセトン等を単独で使用するか、若しくは相関移動触媒を共存させることによりジクロロメタンなどの有機溶媒と酸化剤を含む酸性溶液を二層系とした反応系で実施される。酸化剤は原料に対し 1 ないし 5 当量用い、反応温度は通常室温ないし溶媒の還流温度である。

#### 製造方法 14



一般式 (II) 中  $Q^1 \sim Q^4$  において、 $Q^1$  および  $Q^4$  が  $-N=$  である 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン類は、例えば製造方法 14 のように合成することができる。製造方法 13 で示される 5-アミノ-1H-ピラゾール類 28 をニトロソ化して化合物 31 を導いた後、公知の方法 (J. Chem. Technol. Biotechnol. 1990, 49 (4), 311-320 等) に従い、 $\alpha$  位が置換されたカルボニル化合物を縮合させて 1H-ピラゾロ [3, 4-b] ピラジン環 32 を形成することができる。適当な置換基を有する試薬として、特に限定されないが好ましくはシアノ酢酸またはそのエステルやシアノアセトアルデヒド、マロン酸ハロゲン化物ハーフエステル等が挙げられる。

化合物 31 はこれらの反応試剤と分子間で脱水縮合することにより、活性メチレンを持ったアミドまたはイミンが得られる。これら活性メチレンを持ったアミドま

たはイミンを適当な塩基で処理することにより、形成されるアニオンがニトロソ基と分子内で脱水縮合することによって、化合物 3 2 を得ることができる。縮合させる試剤や反応条件によっては、化合物 3 3 の如くヒドロキシル体として単離された場合があるが、例えばヒドロキシル基をハロゲン化し還元することによりヒドロキシル基を除去し、化合物 3 2 へと導くこともできる。

ニトロソ化の方法は、一般に酸性溶媒中基質に対して亜硝酸エステルや亜硝酸塩を作用させることで達成される。反応溶媒としては、希塩酸等の強酸が用いられ、エタノールなどのアルコールとの混合溶媒とすることも可能である。使用する亜硝酸塩または亜硝酸エステルとしては、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸ナトリウム、亜硝酸イソアミル等が挙げられ、使用量は原料に対し 1 ないし 3 当量である。反応温度は通常 0℃ 付近である。

分子間縮合反応の溶媒として、反応を阻害しない物であれば特に限定されないがメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド等が用いられ、必要に応じて系内で生じる酸を中和するための塩基を共存させてもよく、または過剰な塩基を共存させることにより、ワンポットで分子間縮合をも同時に行うことも可能である。

分子内縮合反応の溶媒として、反応を阻害しない物であれば特に限定されないがメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、1, 2-ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、や水等が用いられ、塩基を共存させることにより達成される。使用する塩基としては、例えば金属アルコキシド、酢酸ナトリウム、水素化ナトリウム、*tert*-ブトキシカリウム等が挙げられ、使用量は原料に対し 1 ないし 3 当量である。その他の反応溶媒としては、単独でピリジン、トリエチルアミン、ピコリン等の塩基性溶媒中で実施することも可能である。

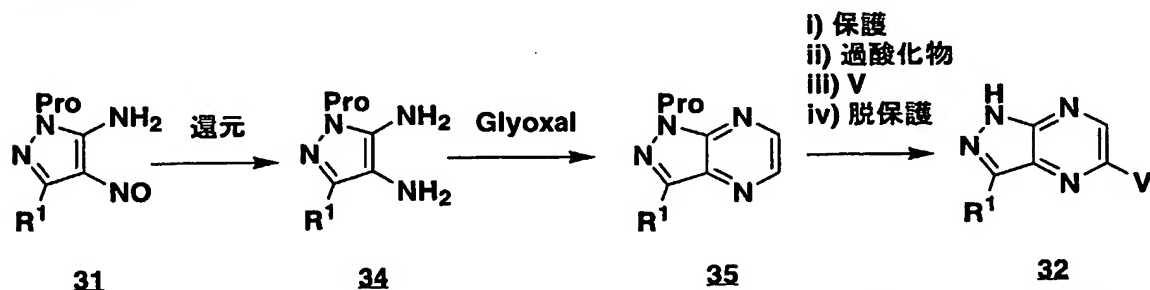
シアノ酢酸エステルやシアノアセトアルデヒド等の縮合に供する試薬の使用量は、通常 1 ないし 3 当量であり、反応温度は通常室温から溶媒の還流温度である。

化合物 3 3 のハロゲン化試薬としては、オキシ塩化リン、オキシ臭化リン、五塩



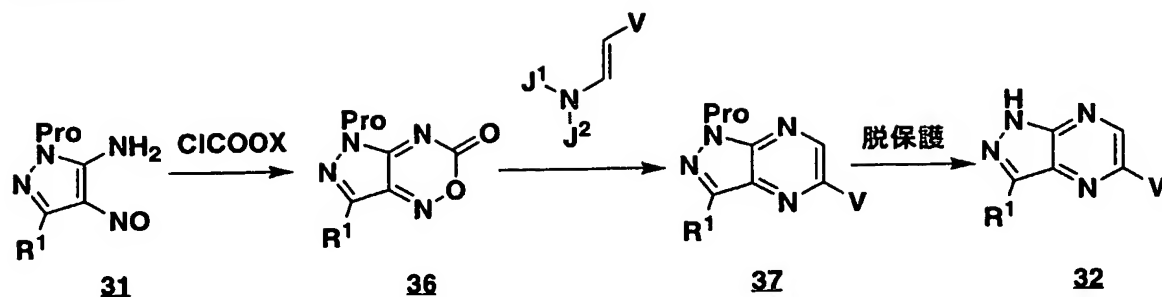
化リン、ジクロロフェニルホスフィン等が挙げられる。使用量は原料に対し通常 1 ないし 5 当量で、反応溶媒はベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒や、*N,N*-ジメチルホルムアミド等が用いられるが、例えばオキシ塩化リン等は無溶媒で用いることもできる。反応温度は、通常室温から溶媒の還流温度である。次に製造方法 9 等に従ってハロゲン基を還元、脱保護することにより、化合物 32 を得ることができる。

#### 製造方法 15



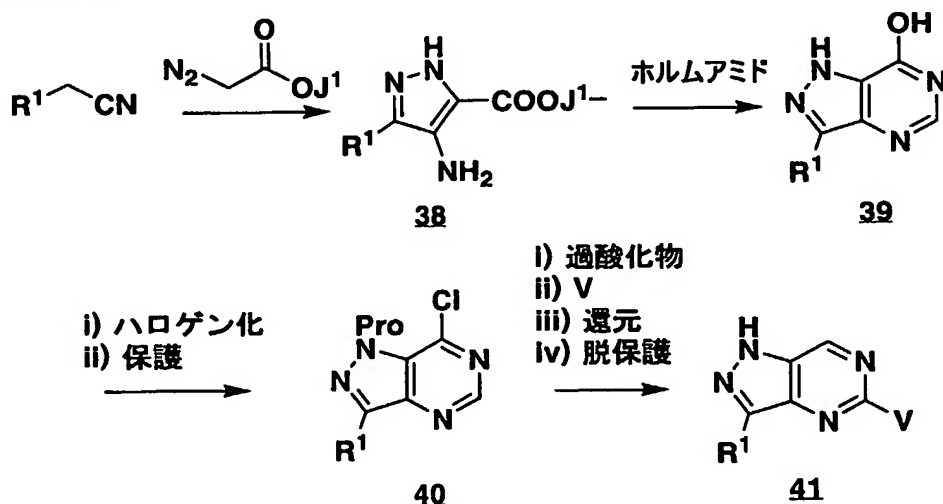
1*H*-ピラゾロ[3,4-*b*]ピラジン環化合物 32 は、製造方法 14 以外にも製造方法 15 によっても製造することができる。即ち、公知の方法 (F a r m a c o . E d . S c i . 1982, 37, 116 等) にしたがって、製造方法 14 で示されるニトロソ化合物 31 を還元して、ジアミン 34 とした後、ピラゾロピラジン環 5 位に選択的に置換基を導入することを勘案し、好ましくはグリオキサール等価体を作用させることにより、化合物 35 を得ることができる。化合物 35 に対する置換基の導入は、製造方法 7 に準じた方法で達成することができる。ニトロソ基を還元する方法としては、例えばパラジウム-炭素、水酸化パラジウム-炭素、酸化白金、ラネーニッケル等を触媒にした水素添加や、亜鉛-酢酸、銅-酢酸等の条件が用いられる。その他ヒドラジンとパラジウム炭素等の条件も知られている。水素添加の溶媒としては反応を阻害しない物であれば特に限定されないがメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、その他酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、トルエン等があげられる。水素添加の触媒の使用量は、原料に対し重量で 5%~20% である。水素の圧力は、通常常圧ないし 5 気圧である。反応温度は通常室温から溶媒の還流温度である。

## 製造方法 1 6



1H-ピラゾロ[3,4-b]ピラジン環化合物 32 は、公知の方法 (J. Org. Chem. 1993, 58 (22), 6155-6157) の如く、製造方法 16 によっても製造できる。化合物 31 をクロロ蟻酸エステル等で処理することにより環化体 36 とした後、各種エナミンを作用させることにより、選択的に 5 位に置換基が導入されたピラゾロピラジン環 37 を得ることができる。化合物 37 を製造方法 3 等に準じて脱保護することにより、化合物 32 が得られる。

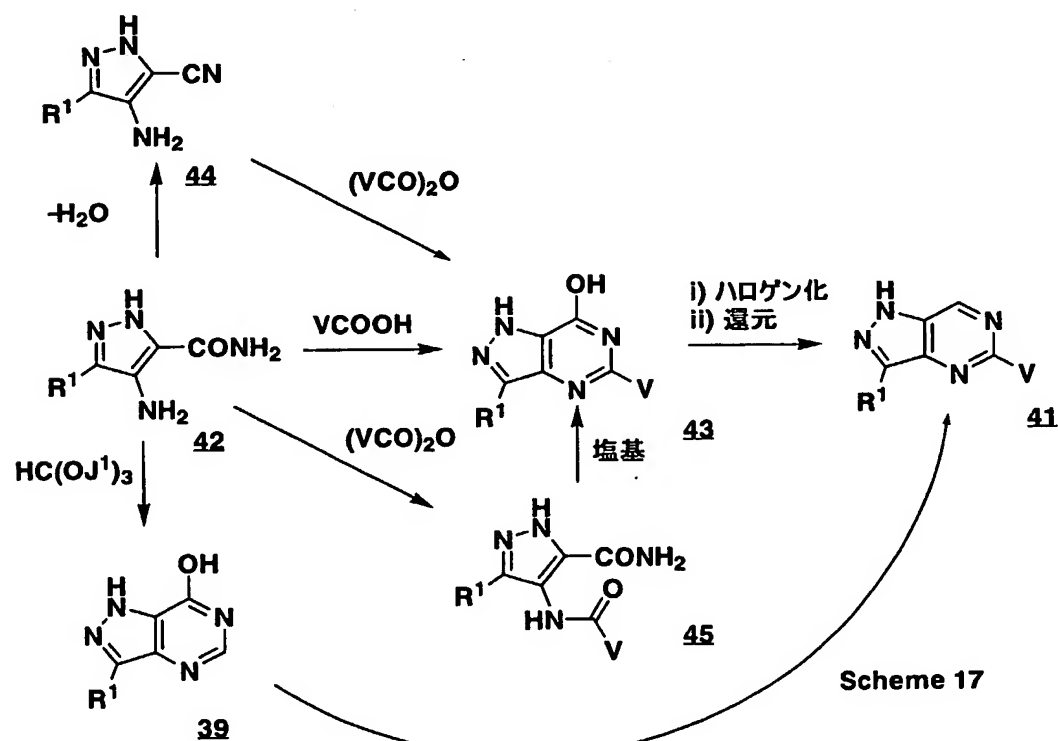
## 製造方法 1 7



1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン環 41 は種々の閉環反応により合成が可能であるが、好ましくは例えば製造方法 17 により合成することができる。即ち、公知の方法 (Farmaco, Ed. Sci 1984, 39 (7), 618) で得られる 4-アミノ-1H-ピラゾール-2-イルカルボン酸エステル 38 を原料として、公知の方法 (Chem. Pharm. Bull. 1983, 31, 1228) でホルムアミドを作用させ、1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7

ーオール 39 を得た後、前述の製造方法 14 に準じた方法で、アルコールを除去し、5 位に置換基を導入することができる。即ち、化合物 39 を製造方法 14 に準じてハロゲン化し、続いて製造方法 3 に準じてピラゾールを保護して化合物 40 を製造した後、製造方法 7 等に準ずる方法で 5 位に置換基を導入し、還元により脱ハロゲン化、脱保護を行うことにより目的物 41 を製造することができる。ホルムアミドとの縮合反応は、溶媒としては、反応に関与しないものであれば特に限定されないが、エタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等のエーテル系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒があげられる。ホルムアミドの使用量は原料に対し 1 ないし 5 溶媒量で、反応温度は室温ないし溶媒の還流温度である。

#### 製造方法 18



その他の 1H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン環化合物 41 の構築法として、製造方法 18 のように種々のピラゾール類縁体を出発原料として選択することができる。製造方法 17 に記載した 4-アミノ-1H-ピラゾール-2-イルカルボ

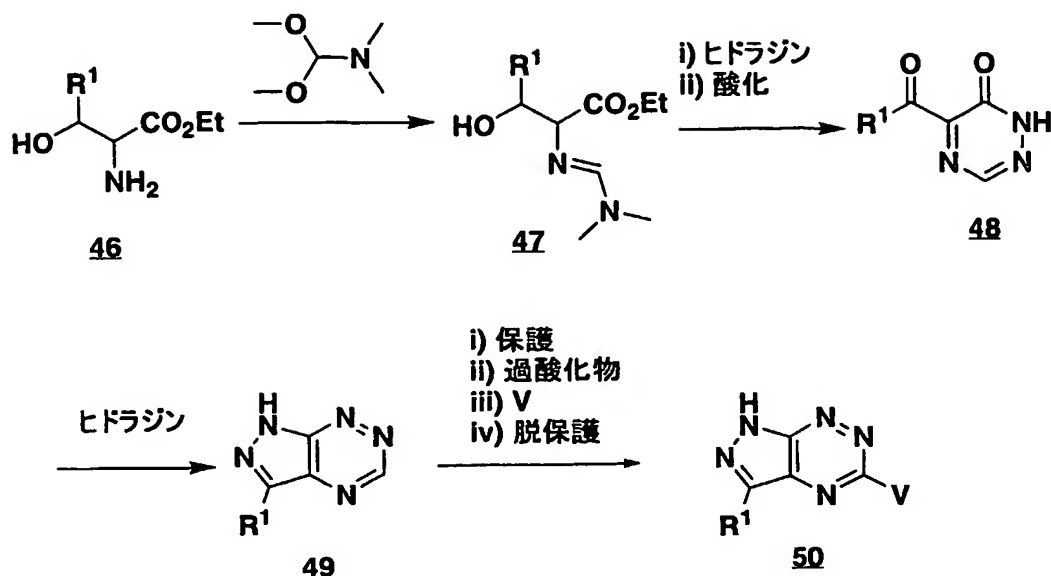
ン酸エステル 38 に類縁の化合物として、好ましくは例えば公知の方法 (Bioorg. Med. Chem. Lett. 2000, 17 (10), 1983-1986) により合成される化合物 42 等が挙げられる。

化合物 42 は、製造方法 18 に示す如く、種々の環化反応により環を構築するための有用な中間体である。例えば化合物 42 は公知の方法 (Pharmazie, 1996, 51 (12), 983-984) を用いて、蟻酸またはオルト蟻酸アルキルを作用させ縮合することにより 1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オール誘導体 43 または化合物 39 を得ることができる。さらに、化合物 39 は前述の製造方法 17 に従い、ハロゲン化、保護、過酸処理、N-オキシドに対する種々の試薬を作用し、還元、脱保護を順次行うことにより、好ましくは 5 位に官能基が導入された化合物 41 を製造することができる。

公知の方法 (J. Med. Chem. 1988, 31, 454) に従い、化合物 42 を容易に脱水して得られる化合物 44 に対して適当なカルボン酸無水物と縮合することにより、5 位に官能基を導入することも可能である。

同様に、化合物 42 は種々のカルボン酸誘導体と縮合し、環化体 43 を製造することができる。42 に対して作用する縮合剤としては、好ましくは酸クロリドや酸無水物が挙げられる。用いる試薬によっては、中間体 45 を経て段階的に環化が達成される。これらの縮合環の形成反応に関して、例えば公知の方法として (Heterocycles. 2000, 53 (12), 2643-2652) 等に詳述される。縮合により 5 位が置換された 1H-ピラゾロ [4, 3-d] ピリミジン-7-オール 43 を、製造方法 14 に準じてハロゲン化し、還元することにより得ることができる。

製造方法 19

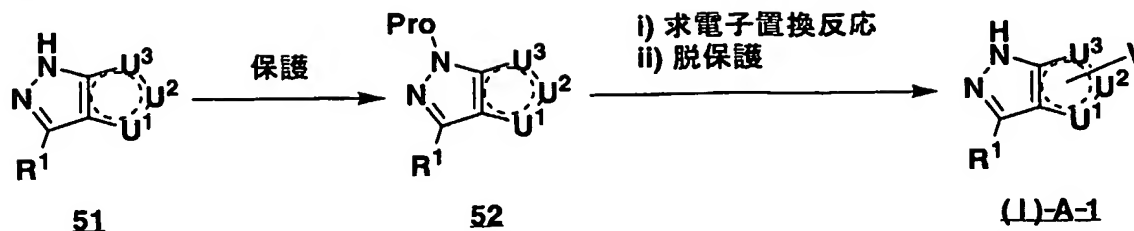


$1H$ -ピラゾロ[4,3- $e$ ][1,2,4]トリアジン環化合物50の構築は、例えばセリン誘導体46を原料とすることにより容易に合成することができる。化合物46のアミノ基を定法に従って、ジメチルアミノメチリデン化して化合物47の如くホルミル等価体を導入し、公知の方法(J. Het. Chem. 1985, 22(2), 409)に基づき、化合物47をヒドラジンで処理することにより6-ヒドロキシトリアジン環が構築できる。続いて、化合物を製造方法1等の方法を用いて酸化して化合物48を製造し、公知の方法(Pharmazie, 1984, 39(7), 504)に従い、再びヒドラジンで処理することにより、 $1H$ -ピラゾロ[4,3- $e$ ][1,2,4]トリアジン環化合物49が構築できる。続いて製造方法7等で示した方法を用いて側鎖部分を導入し、化合物50を製造することができる。

以下に、側鎖部分の製造方法を含めた一般式(I)-Aで表される化合物の具体的な製造方法を示すが、製造方法はこれらに限定されるものではない。一般式(I)-Aは一般式(I)のうちCyが5員芳香族複素環であるものを示す。式中、 $U^1 \sim U^3$ はそれぞれ独立して $-\text{O}-$ 、 $-\text{NV}^1-$ 、 $-\text{SV}-$ 、 $-\text{CV}=$ 、 $-\text{N}=$ または $-\text{CO}-$ を意味するものであって、 $U^1 \sim U^3$ のうち少なくとも一つは $-\text{O}-$ 、 $-\text{NV}^1-$ 、 $-\text{SV}-$ 、 $-\text{N}=$ を意味し、Uは $-\text{OH}$ 、 $-\text{NH}_2$ 、 $-\text{SH}$ を意味する。

製造方法20～22は4位の $U^1$ がヘテロ原子の場合について説明する。

## 製造方法 20



一般式 (I) - A において、 $U^1$  がヘテロ原子、 $U^2$  または  $U^3$  のうち少なくとも一つが  $-CH=$  である場合、化合物 51 の 1 位を保護した化合物 52 に対して、その配向性を利用した求電子置換反応により種々の官能基を  $U^2$  または  $U^3$  に相当する位置に導入し、脱保護することで化合物 (I) - A - 1 を製造することができる。求電子置換反応により導入できる官能基としては、例えばハロゲン基、スルホン基、ニトロ基、アシル基等が挙げられる。

ハロゲン化は製造方法 3 に準じて行うことができる。

スルホン化する方法としては、硫酸のようにプロトン存在下での反応、ピリジンサルファートリオキシドのようにプロトンが存在しない条件などが用いられる。スルホン化剤の使用量は、原料に対して 1.05 ないし 1.2 等量である。反応は無溶媒で行なえる場合もあるが、溶媒を用いることもできる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類等があげられる。反応温度は通常室温ないし溶媒の還流温度である。

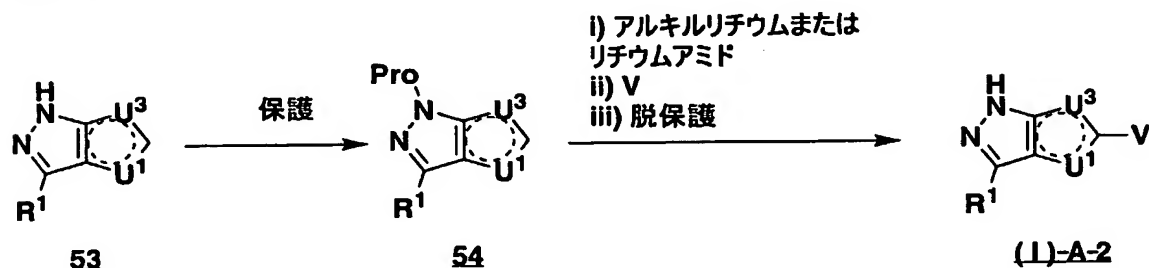
ニトロ化する方法としては、濃硝酸、発煙硝酸、硝酸と硫酸の混酸、硝酸ナトリウムあるいは硝酸カリウムと硫酸の混合物、硝酸アセチル、硝酸トリフルオロアセチル、ニトロニウムトリフルオロメタンスルホナートやニトロニウムテトラフルオロボラートなどのニトロニウム塩等が用いられる。ニトロ化試薬の使用量は、原料に対して 1.05 ないし溶媒量である。反応は無溶媒で行える場合もあるが、溶媒を用いることもできる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、ヘキサン、ペンタン等の炭化水素類、ニトロニウム塩を用いる場合には、スルホランあるいはアセトにトリルを用いることができる。反応温度は通常 - 2

0℃ないし溶媒の還流温度である。

アシル化する方法としては、Friedel-Crafts反応を用いるのが望ましい。

U<sup>1</sup>がNH基の場合は1位の保護と同様に適当な保護基により保護し、最終工程で脱保護してもよい。1位の保護、脱保護は、製造方法3に準じた方法で達成される。

#### 製造方法21

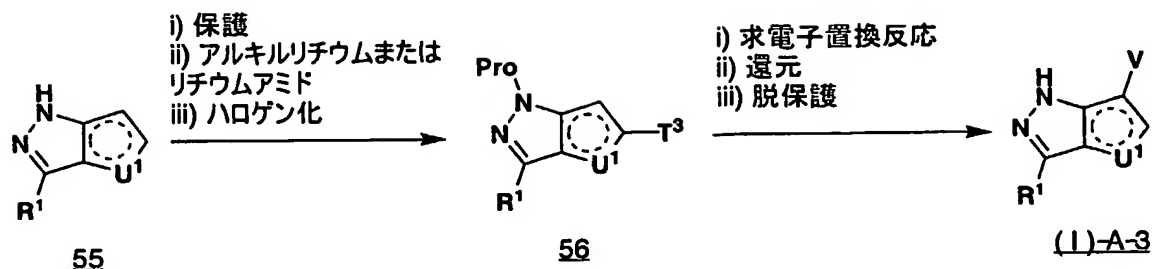


U<sup>2</sup>に相当する位置への置換基を導入した(I)-A-2は、U<sup>2</sup>が-CH=である化合物53のピラゾール1位を保護し化合物54を得た後、アルキルリチウムまたはリチウムアミド等で金属アリールとし、製造方法6に準じて置換基Vを導入した後、脱保護することにより製造することができる。この反応により導入できる官能基としては、例えばハロゲン基、ホルミル基、アシル基、アジド基、アミノ基等が挙げられる。

(I)-A-2は以下のように製造される。化合物54を製造方法1に準じて金属アリールへと変換した後、種々の試薬と作用し、脱保護することにより製造することができる。種々の試薬として、例えば以下のものが挙げられる。ハロゲン化剤としては、例えばヨウ素、N-ヨードコハク酸イミド、臭素、N-ブロモコハク酸イミド等があげられる。ホルミル化剤としては、例えばN, N-ジメチルホルムアミド、N-ホルミルピペリジン、メチルフェニルホルムアミド等があげられる。アジド化剤としては、アジドメチルトリメチルシラン、トルエンスルホニルアジド等があげられる。

ピラゾール環1位の保護、脱保護は、製造方法3に準じた方法で達成される。

#### 製造方法22

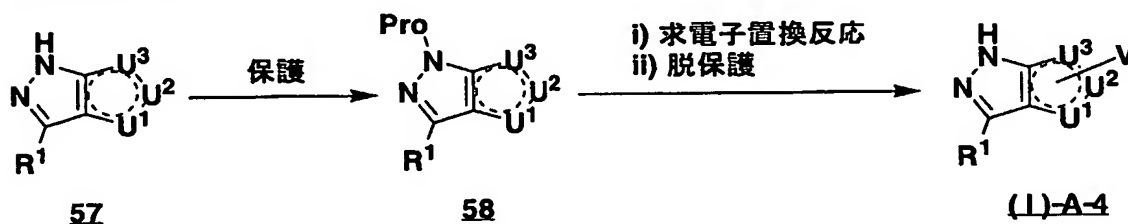


製造方法 20 において、 $U^2$  および  $U^3$  が  $-CH=$  で、 $U^3$  への配向性を利用した求電子置換反応で選択的に置換基を導入するのが困難である場合、製造方法 21 と同様に化合物 55 のピラゾール 1 位を保護し、アルキルリチウムまたはリチウムアミド等で金属アリアルとし、ハロゲン化剤と反応させることで  $U^2$  がハロゲン化された化合物 56 とした後、求電子置換反応で  $U^3$  に置換基を導入し、順次還元、脱保護することで化合物 (I) - A - 3 を製造することができる。

1 位の保護、脱保護は、製造方法 3 に準じた方法で達成される。

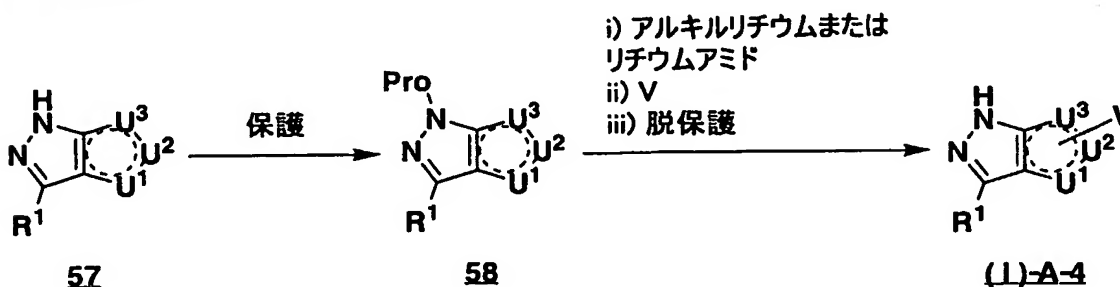
製造方法 23 ~ 24 は 5 位の  $U^2$  がヘテロ原子の場合について説明する。

#### 製造方法 23



$U^2$  がヘテロ原子、 $U^1$  または  $U^3$  のうち少なくとも一つが  $-CH=$  である場合、化合物 57 の 1 位を保護した化合物 58 に対して、製造方法 20 に準じた手法により、 $U^1$  あるいは  $U^3$  に置換基を導入した化合物 (I) - A - 4 を製造することができる。

#### 製造方法 24

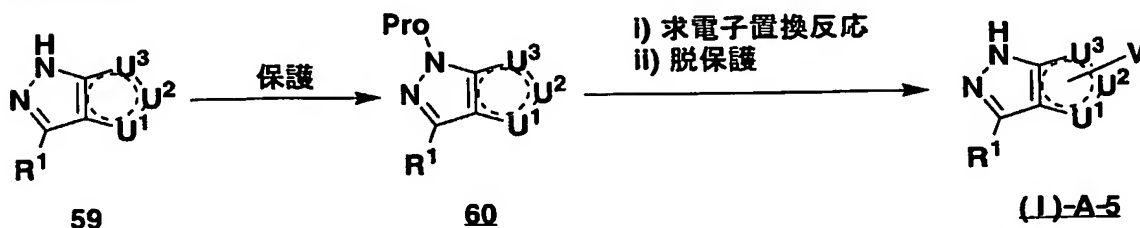




U<sup>1</sup>あるいはU<sup>3</sup>に置換基を有する化合物 (I) - A - 4 は、製造方法 2 1 に準じた手法によっても製造することができる。

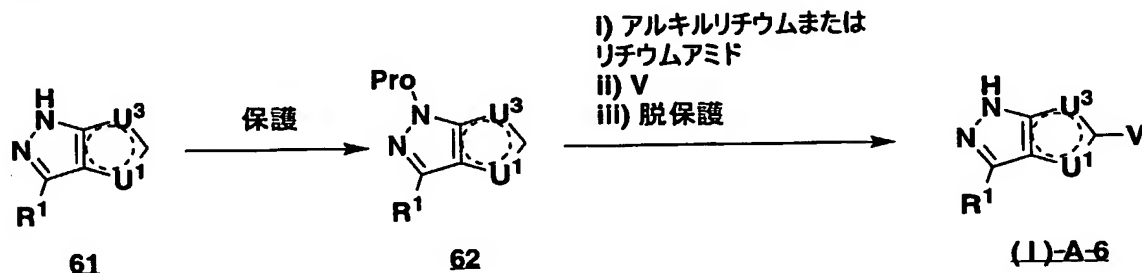
製造方法 2 5 ~ 2 7 は、6 位の U<sup>3</sup> がヘテロ原子の場合について説明する。

#### 製造方法 2 5



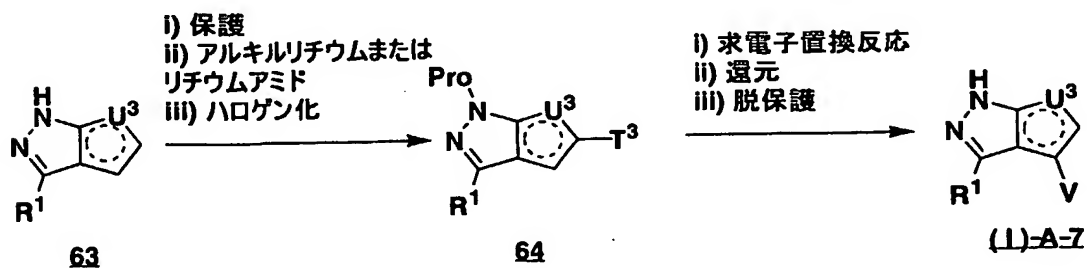
U<sup>3</sup> がヘテロ原子、U<sup>1</sup> または U<sup>2</sup> のうち少なくとも一つが -CH= である場合、製造方法 2 0 に準じた手法により、U<sup>1</sup> あるいは U<sup>2</sup> に置換基を導入した化合物 (I) - A - 5 を製造することができる。

#### 製造方法 2 6



U<sup>2</sup> に相当する位置への置換基を導入した化合物 (I) - A - 6 は、製造方法 2 1 に準じた手法により製造することができる。

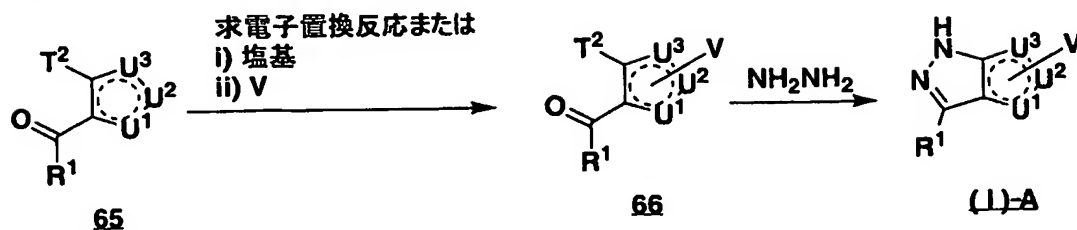
#### 製造方法 2 7



製造方法 2 4 で、U<sup>1</sup> および U<sup>2</sup> が -CH= で、U<sup>1</sup> への配向性を利用した求電子置換反応で選択的に置換基を導入するのが困難である場合、製造方法 2 5 と同様に化合物 6 3 のピラゾール 1 位を保護し、製造方法 2 2 に準じた手法により化合物

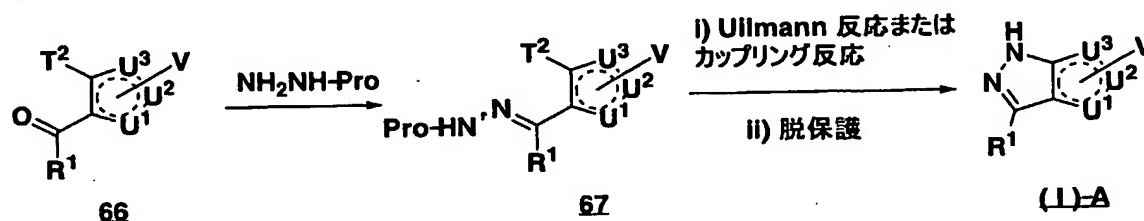
(I) - A - 7 を製造することができる。

#### 製造方法 2 8



製造方法 2 0 ~ 2 7 と同様な手法を、ピラゾール環の閉環前にも汎用することができる。即ち、化合物 6 5 に置換基 V を導入した後、ヒドラジン-水和物でピラゾール環を閉環させることで化合物 (I) - A を製造することができる。ヒドラジン-水和物での環化反応は、製造方法 1 に準じて行うことができる。

#### 製造方法 2 9



製造方法 2 8 において製造方法 1 に準じて行なうことが困難である場合、一旦化合物 6 7 で単離し、続いて銅試薬を用いた U l l m a n n 反応あるいはパラジウム触媒を用いたカップリング反応によって閉環させることで (I) - A を製造することができる。

化合物 6 6 と反応するヒドラジンは無保護でもできるが、アセチル基などで保護されたヒドラジドが好ましい。この反応は、無溶媒で行うこともできるが、溶媒を用いることもできる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、メタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、その他ピリジン、ジメチルスルホキシド、ベンゼン、トルエン等があげられる。ヒドラジンもしくはヒドラジドの使用量は、原料に対し 2 ないし 2 0 等量である。反応温度は、通常 0℃ ないし溶媒の還流温度である。

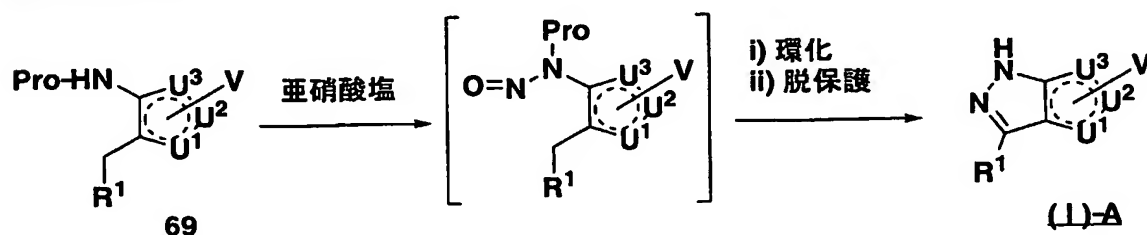
U l l m a n n 反応に用いる銅試薬としては例えば銅、塩化銅、臭化銅、ヨウ化

銅、酸化銅等があげられる。使用量は原料に対して触媒量から2当量である。使用する塩基としては、特に限定されないが例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム等があげられる。反応は無溶媒で行なえる場合もあるが、溶媒を用いることもできる。使用する溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、トルエン、ニトロベンゼン、ジフェニルエーテル、ジメチルホルムアミド、ジオキサン等が上げられる。反応温度は室温ないし溶媒の還流温度である。

カップリング反応で達成する場合に用いるパラジウム触媒としては、特に限定されないが例えばトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、酢酸パラジウム等が用いられ、配位子として、2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ナフチル、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、トリ（*tert*-ブチル）ホスフィン等が触媒の1ないし3倍量用いられる。塩基としては、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸セシウム等が好ましい。使用する溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トルエン、キシレン等が好ましい。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度である。

ピラゾール1位の保護、脱保護は、製造方法3に準じた方法で達成される。

### 製造方法30



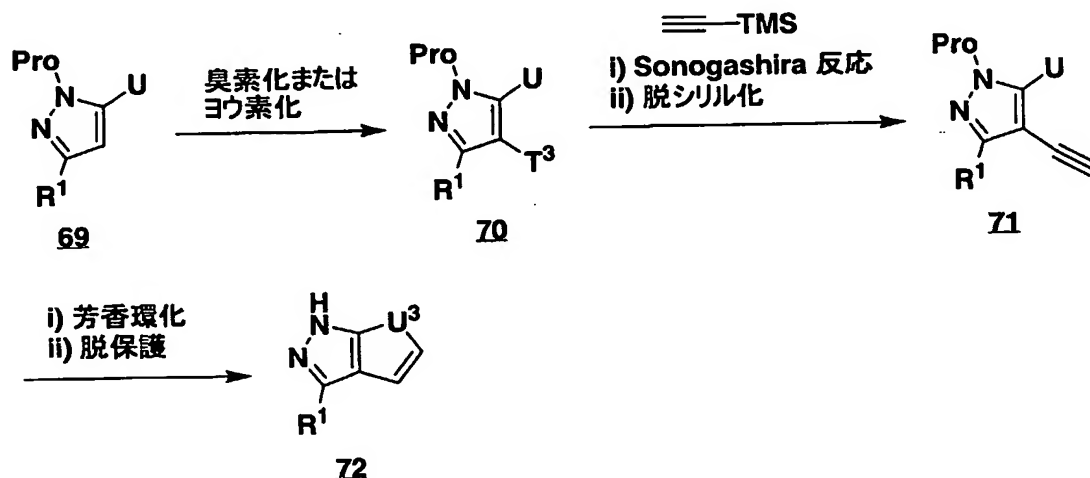
化合物（I）-Aの合成は製造方法5に準じた手法によっても達成される。即ち、アミノ基またはそれと等価な官能基および活性なメチル基または活性なメチレン基が芳香環上に隣接する化合物69を前駆体として、アミノ基またはそれと等価な官能基を亜硝酸塩または亜硝酸エステルによりニトロソ化し、上述の如き反応中間体を経由し反応系内で適当な酸または塩基の存在下で近傍の活性なメチル基また

はメチレン基と分子内脱水縮合することによりピラゾール環を構築し、最後に脱保護することで化合物 (I) - A を製造することができる。

ピラゾール 1 位の保護、脱保護は、製造方法 3 に準じた方法で達成される。

一般式 (I) - A に含まれる化合物の中には、前述に例示した製造工程を利用した製造方法以外にも、形成する縮合ピラゾール環に応じた固有の製造方法をとることにより、容易に製造できるものがある。以下に特定の複素環合成に対して有用な製造方法を、製造方法 3 1 から製造方法 3 4 に例示する。これらの合成に関しては、勿論前述の製造方法によっても製造可能であり、また製造方法は以下の方法のみに限定されるものではない。

#### 製造方法 3 1



化合物 6 9 は公知の方法 (U=水酸基: 例えば *J. Org. Chem.* 1992, 57, 5680-5686.、U=チオール基: 例えば *J. Heterocycle. Chem.* 1990, 27, 567.、U=アミノ基: 例えば *Synthesis* 1987, 1124.) により容易に合成できる化合物 6 9 のピラゾール 4 位をヨウ素化あるいは臭素化して化合物 7 0 とし、トリメチルシリルアセチレンを Sonogashira カップリングさせた後、脱トリメチルシリル化を行い得た化合物 7 1 を芳香環化させた後、脱保護をすることで製造できる。

化合物 6 9 の 4 位を、製造方法 1 に準じてハロゲン化し、化合物 7 0 を製造する

ことができる。置換されるハロゲン原子としては、ヨウ素または臭素が好ましい。

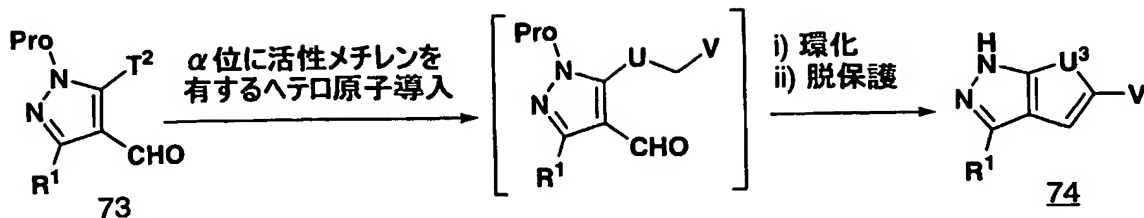
Sonogashiraカップリングに用いるトリメチルシリルアセチレンは、市販されているものを購入した。トリメチルシリルアセチレンの使用量としては、原料に対して1ないし3当量である。使用する触媒としては、特に限定されないが例えば酢酸パラジウム(II)、ジクロロビストリフェニルホスフィンパラジウム(0)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等があげられる。触媒の使用量は、原料に対して約0.1%モルである。必要に応じて、触媒と同量ないし2倍量の添加剤、例えばヨウ化銅(I)、トリフェニルホスフィン等を加えることができる。使用する塩基としては、特に限定されないが例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルアミン、ピペリジン等があげられる。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えばジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トルエン、キシレン等が好ましい。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度である。

脱トリメチルシリル化はフッ素アニオンあるいは酸で容易に達成できる。フッ素アニオンとしてはフッ化テトラブチルアンモニウム、フッ化水素、フッ化カリウム、フッ化セシウム等が用いられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、水、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、トルエン等が上げられる。反応温度は-20℃ないし溶媒の還流温度である。酸としては塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等が用いられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等が上げられる。反応温度は-20℃あるいは溶媒の還流温度である。

芳香環化はSonogashiraカップリングと同条件で達成できる。

Uが窒素原子の場合は1位の保護と同様に適当な保護基により保護し、最後に脱保護してもよい。ピラゾール1位およびUの保護、脱保護は、製造方法3に準じた方法で達成される。

## 製造方法 3 2

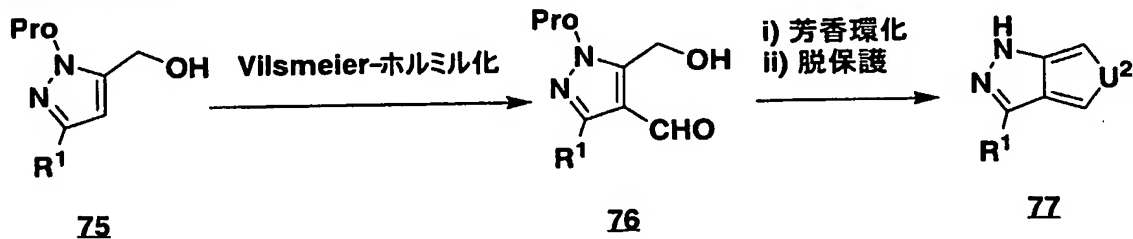


環化の段階ですでに化合物 7 2 の  $\text{U}^2$  に置換基を導入した化合物 7 4 は公知の方法（例えば *Synlett*, 2000, 8, 1115-1118.）により容易に合成できる化合物 7 3 の 5（3）位に  $\alpha$  位に活性メチレンを有するヘテロ原子を導入し、続いて環化させることで製造できる。

化合物 7 3 に導入する  $\alpha$  活性メチレンを有するヘテロ原子を導入する試薬としては、*t*-ブトキシカルボニルグリシン、チオグリコリック酸またはそのエステル、チオグリコロニトリル、グリコリック酸またはそのエステル、グリコロニトリル等があげられる。使用する塩基としては、特に限定されないが例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムアルコキシド、カリウムアルコキシド等があげられる。使用する溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、*tert*-ブタノール等のアルコール類が好ましい。反応温度は室温ないし溶媒の還流温度である。

$\text{U}$  がアミノ基の場合は 1 位の保護と同様に適当な保護基により保護し、最終工程で脱保護してもよい。1 位の保護、脱保護は、製造方法 3 に準じた方法で達成される。

## 製造方法 3 3



化合物 7 7 は文献既知（例えば *J. Heterocycle. Chem.* 1982, 19, 117.）の手法により容易に合成できる化合物 7 5 のピラゾール 4 位を *Vilsmeier* 反応でホルミル化して化合物 7 6 とし、芳香環化し

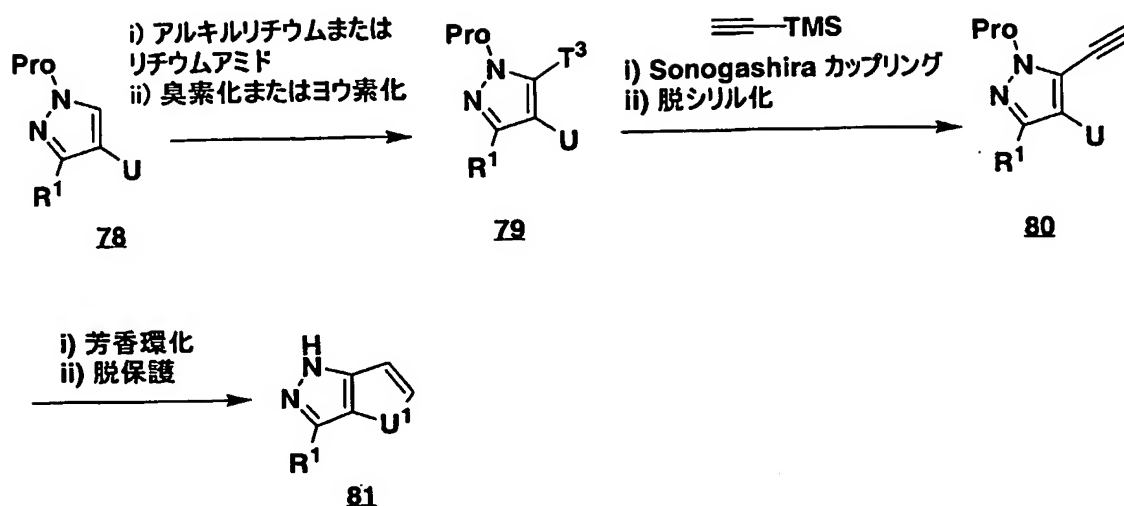
た後、脱保護することで製造できる。

Vilsmeier 反応はオキシ塩化リンとホルムアミドによるメチレンイミニウム化合物で達成されるが、ホルムアミドとしては *N*, *N*-ジメチルホルムアミドが好ましい。オキシ塩化リンの使用量としては、原料に対して1ないし2当量、*N*, *N*-ジメチルホルムアミドの使用量としては、原料に対して1ないし溶媒量である。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、無溶媒あるいはホルムアミドとして用いた *N*, *N*-ジメチルホルムアミドが好ましい。反応温度は、通常は0℃ないし溶媒の還流温度である。

芳香環化の手法としては文献既知の手法を用いることができる。ヘテロ原子の種類によって異なるが、例えばフラン環の場合は三フッ化ホウ素-ジエチルエーテル錯体などのルイス酸（例えば *Synth. Commun.* 1999, 29, 729-747.）、トリフルオロ酢酸や *p*-トルエンスルホン酸といったプロトン酸（例えば *J. Org. Chem.* 1998, 63, 2909-2917.）等を用いることができる。チオフェン環の場合は Lawesson 試薬によって水酸基をチオール基に変換する方法（例えば *J. Org. Chem.* 1998, 63, 2909-2917.）、水酸基を臭素化した後、閉環する方法（例えば *J. Heterocycle. Chem.* 1998, 35, 71-75.）等を用いることができる。水酸基の臭素化は三臭化リン、48%臭化水素酸等で行なうことができる。ピロール環の場合は水酸基をアルデヒドに酸化し、ジアルデヒドとしてから閉環する方法（例えば *Tetrahedron*, 1979, 35, 1433.）、ホルミル基を還元して得られるジオールをジ臭素化体として閉環する方法（例えば *Synthesis*, 1975, 252.）等を用いることができる。水酸基のアルデヒドへの酸化は二酸化マンガン等で行なうことができる。ホルミル基のアルコールへの還元は水素化ホウ素ナトリウム等で、ジオールのジ臭素化は三臭化リン、48%臭化水素酸等で行なうことができる。

ピラゾール1位の保護、脱保護は、製造方法3に準じた方法で達成される。

製造方法34



化合物 81 は公知の方法 (U=水酸基: 例えば *J. Chem. Soc., Perkin Trans.*, 1985, 81.、U=アミノ基: 例えば *J. Am. Chem. Soc.* 1950, 72, 2978.) により容易に合成できる化合物 78 を原料とすることにより製造できる。即ち、化合物 78 のピラゾール 5 (または 3) 位を、アルキルリチウムまたはリチウムアミド等で金属アリールとし、ヨウ素化あるいは臭素化して化合物 79 とし、トリメチルシリルアセチレンを Sonogashira カップリングさせた後、脱トリメチルシリル化を行い、得た化合物 80 を芳香環化させた後、脱保護をすることで製造できる。U がチオール基の場合には、例えば公知の方法 (*Org. Synth.* 1955, III, 809.) 等を用いて、アミノ基を亜硝酸ナトリウム等でジアゾニウム化した後、ジチオ炭酸 *O*-エチルカリウム等で処理することにより製造できる。または、例えば公知の方法 (*J. Heterocycle. Chem.* 1991, 28, 41.) 等を利用し、*N*-ヨードコハク酸イミド、*N*-プロモコハク酸イミド等でピラゾールの 4 位をハロゲン化した後、チオール基を導入することでも製造できる。

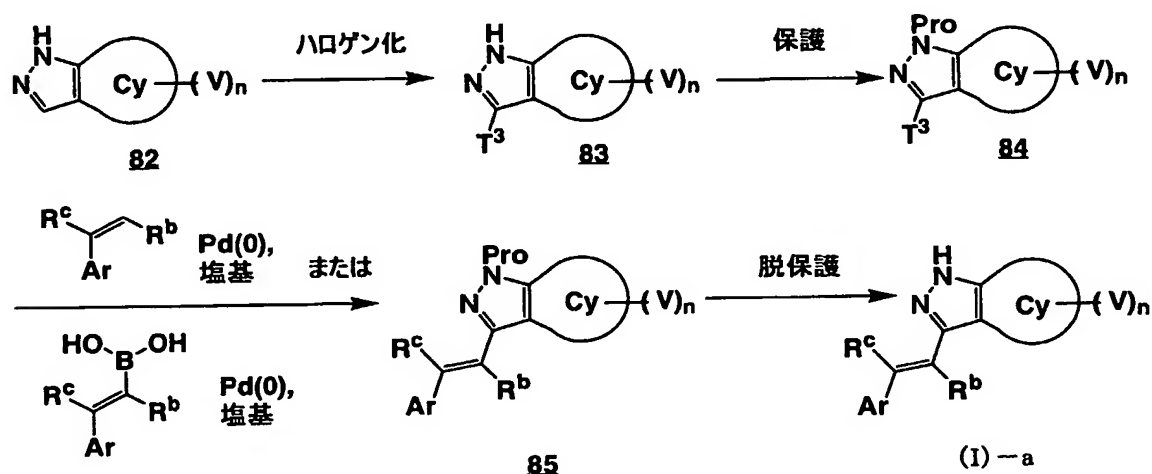
化合物 78 の金属アリールへの変換およびそれに続くヨウ素化あるいは臭素化は製造方法 1 に準じ、化合物 79 から化合物 80 への変換、即ち、Sonogashira カップリングおよびそれに続く脱トリメチルシリル化の工程は、製造方法 31 に準ずる。また、ピラゾール 1 位の保護、脱保護は、製造方法 3 に準じた方法



で達成される。

以下の製造方法 3 5 から製造方法 4 4 に例示される一般的合成法においては前記一般式 (I) 中、 $R^1$  が式  $-(CO)_h-(NR^a)_j-(CR^b=CR^c)_k-Ar$  と同意義である。これらの一般的合成法は、 $R^1$  部分の変換を中心に詳述したものであって、例示する製造方法のみに限定されるものではない。したがって、例えば任意の反応経路において V の導入や変換を行う工程が適当に存在していてもよく、ピラゾール環が任意の製造工程において保護されていても、工程になんら支障はない。

### 製造方法 3 5



前記一般式 (I) 中、( $h = j = 0, k = 1$ ) で表される化合物 (I) - a は、化合物 8 2 の 3 位をハロゲン化、1 位を保護し 8 4 とした後、H e c k 反応あるいは S u z u k i 反応で化合物 8 5 とし、脱保護することで製造することができる。

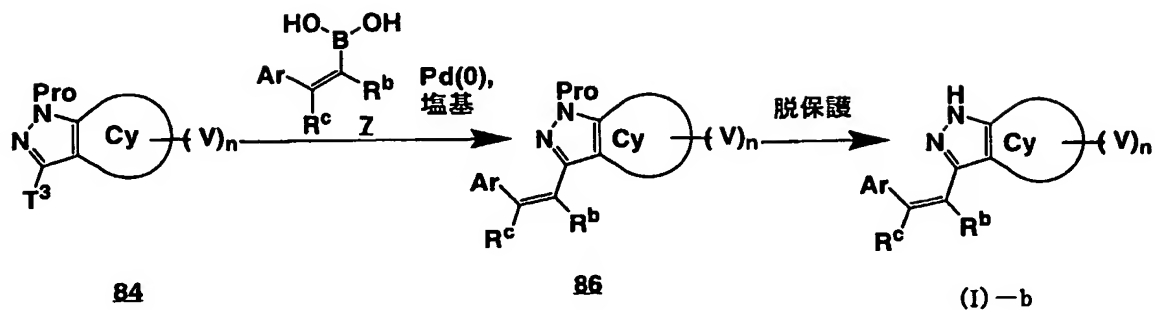
化合物 8 2 の 3 位のハロゲン化を製造方法 3 に準じた方法で行い、化合物 8 3 を得ることができる。化合物 8 3 におけるピラゾール 1 位の保護基としては、特に限定されないが、*tert*-ブトキシカルボニル基、トリチル基等が好ましく、製造方法 3 に準じ化合物 8 4 へと導くことができる。

化合物 8 4 に対して、製造方法 3 に準じた手法で H e c k 反応または S u z u k i カップリングを行うことにより化合物 8 5 を製造することができる。

化合物 8 5 の脱保護は、製造方法 3 に準じて酸で処理することにより容易に進行

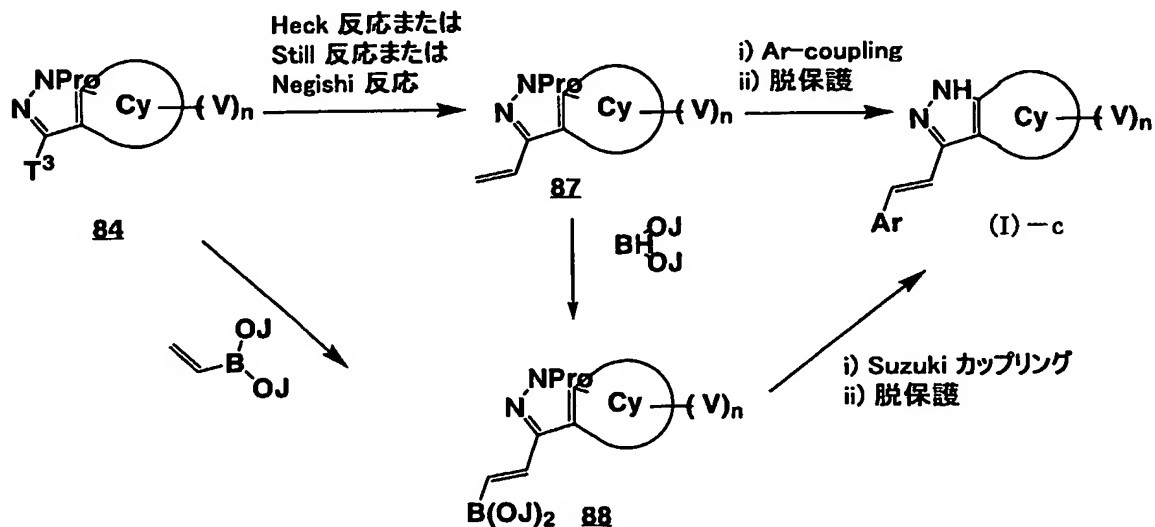
し、化合物 (I) - a を製造することができる。

### 製造方法 3 6



Ar とピラゾールとの位置関係が (I) - a とは異なる、cis である化合物 (I) - b は、製造方法 3 5 で使用したボロン酸とは異なる位置異性体に相当するボロン酸を用いることにより製造できる。化合物 8 4 を出発原料として化合物 8 6 を経て、製造方法 3 5 と同様に (I) - b を製造できる。

### 製造方法 3 7



前記一般式 (I) 中、(h = j = 0, k = 1, R<sup>b</sup> = R<sup>c</sup> = H) で表される (I) - c は、製造方法 3 5、3 6 に準じた方法によって、R<sup>1</sup> 部分を段階的に構築できる。すなわち、化合物 8 4 に対してビニル単位あるいはビニルボロン酸単位を導入した後、芳香環をカップリングし、製造例 3 に準じて脱保護することで製造できる。

化合物 8 4 に対するビニル基の導入は、例えば Still 反応、Negishi

反応やH e c k反応で行える。ビニル化試薬としては、市販のものは購入し、市販されていないものは常法に従い容易に調製できる。反応試剤としてはS t i l l反応ではビニルトリアルキル錫、N e g i s h i反応ではビニル亜鉛ハライド、H e c k反応ではエチレンガスを用いることができる。上述以外の試剤としてビニルトリアルコキシシランやビニルトリアルキルシラン等があげられる。

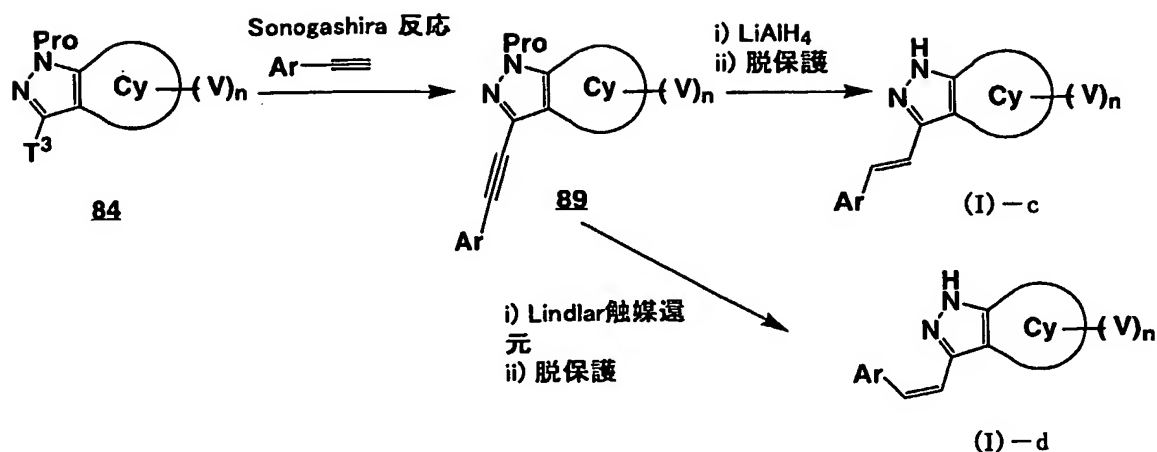
ビニルボロン酸またはビニルボロン酸エステル単位を導入した88の製造は、例えば化合物84に対するH e c k反応で行える。反応試剤としては特に限定されないが、ビニルボロン酸ピナコールエステルなどが挙げられる。

化合物87に対しては、アリールボロン酸とのS u z u k iカップリング、ハロゲン化アリールとのH e c k反応そしてアリールトリアルキル錫とのS t i l l反応で芳香環を導入できる。また、化合物88に対しては、ハロゲン化アリールとのS u z u k iカップリングで芳香環を導入できる。

これらのカップリング反応に用いられるP d触媒としては特に限定されないが、例えばトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）や製造方法3に記載した試剤等が用いられ、製造方法3に記載したような適当なホスフィン配位子を共存させてもよい。カップリング反応の条件は製造方法3に準じて達成される。

さらに、ビニルボロン酸単位を導入した88の製造は、ロジウムやイリジウム触媒存在下における、化合物87に対するボランの付加反応でも行える。試薬としては特に限定されないが、例えばクロロ（1，5－シクロオクタジエン）ロジウム（I）二量体とピナコールボランがあげられる。

#### 製造方法38

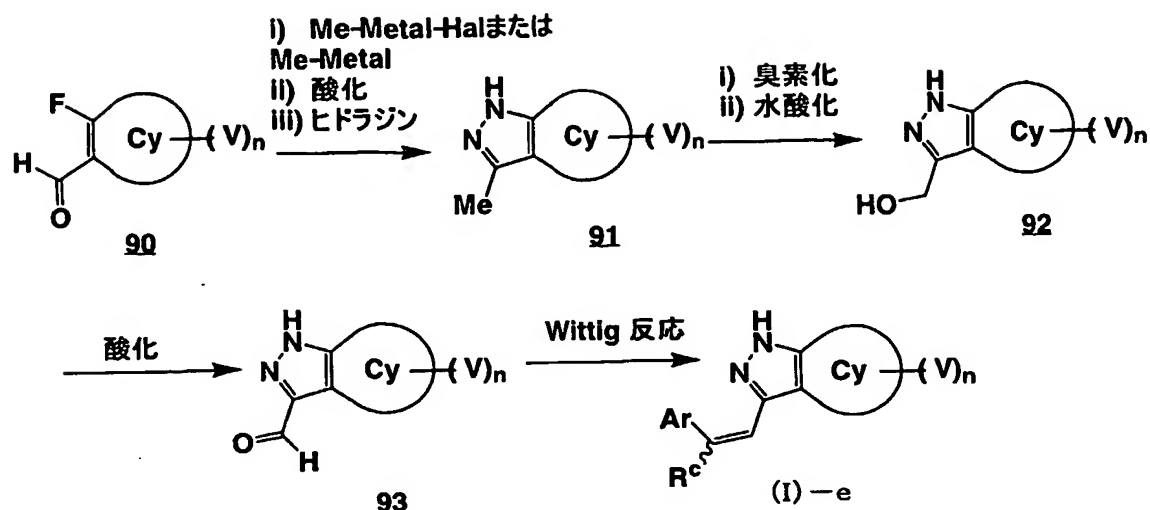


前記一般式 (I) 中、 $(h=j=0, k=1, R^b=R^c=H)$  で表される (I) -c および d は、化合物 84 を Sonogashira 反応でアルキニル化合物 89 とした後、オレフィンに還元することで製造できる。

Sonogashira 反応に用いられるアセチレン誘導体は、市販のアリールハライドをトリメチルシリルアセチレンと Sonogashira 反応を行い、トリメチルシリル基を酸で除去することで容易に調製される。製造方法 31 に準じた方法で、化合物 84 から化合物 89 を製造することができる。

アルキン体 89 からオレフィンへの還元は、還元剤を種々選択することにより、位置異性体の生成比を制御することができる。製造方法 38 に例示した如く、化合物 89 に対して、水素化アルミニウムリチウム、リンドラ触媒等を用い、異なった条件で還元することにより、主成分体としてトランス (I) -c、シス (I) -d オレフィンをそれぞれの条件から得ることができる。製造方法 3 に従い脱保護することにより (I) -c、(I) -d が得られる。

#### 製造方法 39

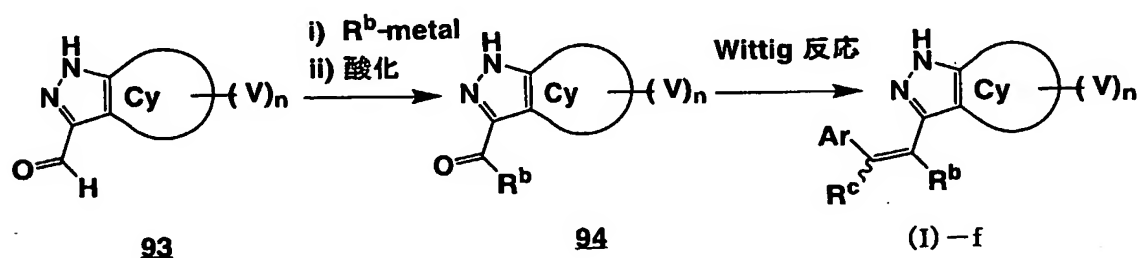


前記一般式 (I) 中 ( $h = j = 0$ ,  $k = 1$ ,  $R^b = H$ ) で表される (I) - e は、アルデヒド 90 をピラゾール 91 へと変換した後、3 位のメチル基をメチルアルコール、さらにホルミル基に変換した後、Wittig 反応を行うことで製造できる。アルデヒド 90 のピラゾール 91 への変換は、例えばアルデヒド 90 にメチルリチウムあるいはメチルマグネシウムブロミド等のメチル金属を反応させた後、得られたアルコールを製造方法 1 に準じ酸化し、ヒドラジンを作用することにより達成される。化合物 91 から化合物 92 への変換は、例えばハロゲンを導入した後、塩基で処理し加水分解することによって達成される。ハロゲンの導入は製造方法 3 と同様に行うことができ、必要に応じてピラゾールを保護してもよい。ハロゲン化合物のアルコール 92 への変換は、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等で直接変換することもできるが、一旦酢酸ナトリウム、酢酸カリウム等を反応させてアセテートへ変換した後、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等でアセテートを加水分解することでも得られる。その他、化合物 91 のピラゾール 3 位のメチル基を、適当な酸化剤でアルデヒドまで酸化することにより、化合物 93 を製造することも可能である。

アルコール化合物 92 からアルデヒド 93 への酸化は、製造方法 1 に準じて行うことができる。化合物 93 の Wittig 反応は、化合物 93 をホスホニウムイリドと作用させ達成される。ホスホニウムイリドは、例えば市販のアラルキルハライド等をエーテル系溶媒中トリフェニルホスフィンと反応させホスホニウム塩とし

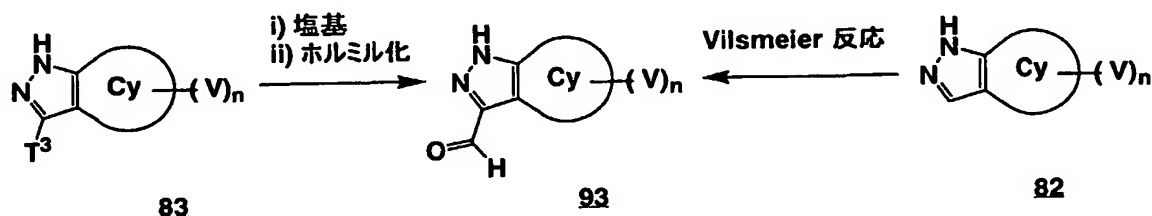
た後、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、金属アルコキシド等の塩基で処理することによって容易に合成できる。化合物 93 の W i t t i g 反応の反応溶媒としては、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒や、塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、メタノール等のアルコール類の他、*N,N*-ジメチルホルムアミド等があげられる。塩基の使用量は原料に対し通常 1 ないし 3 当量である。反応温度は、0℃ないし溶媒の還流温度である。

#### 製造方法 40



前記一般式 (I) 中 ( $h=j=0$ ,  $k=1$ ) で表される化合物 (I) - f は、アルデヒド 93 に例えばアルキルリチウム、アリールリチウム等の金属試薬を反応させアルコールに変換した後、製造方法 1 に準じて酸化することによりケトン 94 とした後、製造方法 39 と同様に W i t t i g 反応に付すことで得られる。

#### 製造方法 41

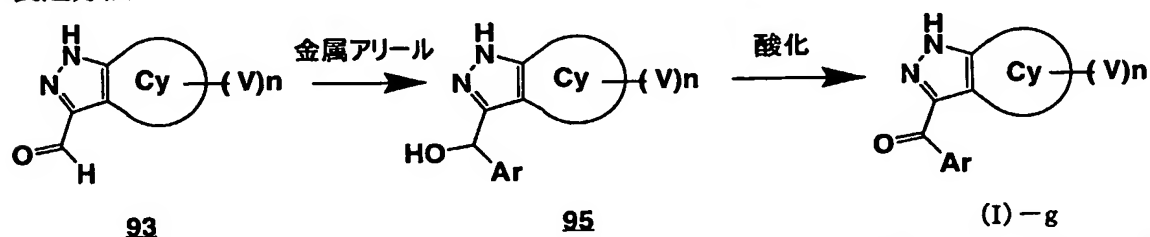


製造方法 39 や製造方法 40 等の合成原料である化合物 93 は、例えば、ハロゲン化合物 83 の 1 位を *n*-ブチルリチウムあるいはフェニルリチウムでリチオ化した後、3 位ハロゲンを *sec*-ブチルリチウムあるいは *tert*-ブチルリチウムでリチオ化した後、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-ホルミルピペリジン、メチルフェニルホルムアミド等と反応させることでも製造できる。*n*-ブチルリチウムあるいはフェニルリチウムの量は、原料に対して 1 ないし 2 当量である。*sec*

*c*-ブチルリチウムあるいは *tert*-ブチルリチウムの量は、原料に対して1ないし2当量である。*N,N*-ジメチルホルムアミド等のホルミル化剤の量は、原料に対して1ないし5当量である。反応溶媒はジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒が好ましい。反応温度は $-78^{\circ}\text{C}$ ないし室温である。必要に応じて製造方法1と同様な手法でピラゾールを保護してから、反応することもできる。この場合のリチオ化剤の使用量は、理論量ないし2当量である。

また、ホルミル化合物93は、化合物82を製造方法33と同様に、Vilsmeier反応に付すことでも製造できる。

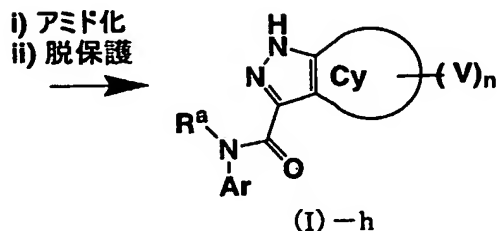
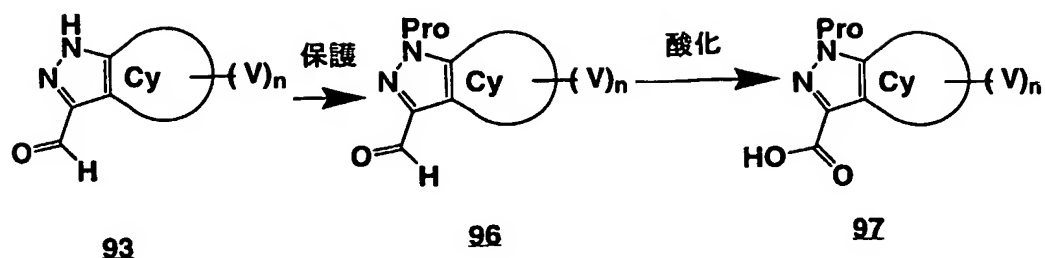
#### 製造方法42



前記一般式(I)中( $h=1$ ,  $j=k=0$ )で表される化合物(I)-gは、製造方法1に準じ化合物93と金属アリールまたは金属ハロゲンアリールを反応させてアルコール95とし、同様に製造方法1に準じてアルコールをケトンへ酸化することで製造できる。

なお、化合物(I)-gは、化合物93の1位へ適当な保護基を導入し、上記の製造方法を実施した後、脱保護することでも製造できる。

#### 製造方法43



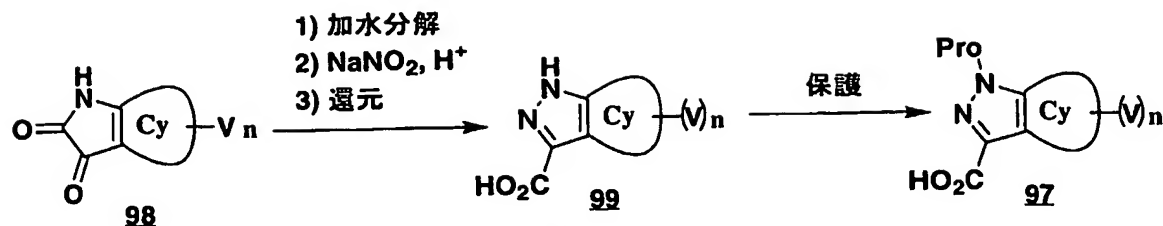
前記一般式 (I) 中 ( $h = j = 1$ ,  $k = 0$ ) で表される化合物 (I) - h は、化合物 93 の 1 位を保護した後、ホルミル基を酸化してカルボン酸 97 とした後、順次アミド化、脱保護をすることで製造できる。

化合物 93 の 1 位への保護の導入は、製造方法 3 に準じて行うことができる。化合物 96 のカルボン酸 97 への酸化剤としては、例えばジョーンズ試薬、ピリジニウムジクロメート、亜塩素酸ナトリウムがあげられる。溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を用いることができ、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、*N*, *N*-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が上げられる。反応温度は 0℃ ないし溶媒の還流温度である。カルボン酸 97 のアミド化は、後述の製造方法 47 に従い達成することができる。また、カルボン酸 97 のアミド化は、カルボン酸 97 を例えば塩化チオニル、塩化オキザリル等を用いて酸クロリドとした後、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下に、アミンと Schotten-Baumann 反応に付すことでも行える。

1 位保護基の脱保護を、製造方法 3 に準じて行ない、(I) - h が製造できる。

製造方法 44





製造方法43で製造されるカルボン酸97は、化合物98を加水分解し、ジアゾ化、還元した後、1位に保護基を導入することによっても製造できる。

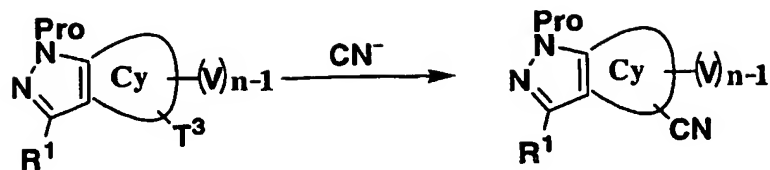
化合物98の加水分解には、例えば水酸化ナトリウム水溶液や水酸化カリウム水溶液などが用いられる。ジアゾニウム塩化は、酸の存在下に亜硝酸ナトリウムや亜硝酸イソアミル等の亜硝酸エステルを反応させることで達成される。反応溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、水等を用い、酸としては塩酸、硫酸、酢酸等を用いることができる。反応温度は通常0℃付近である。

ジアゾニウム塩の還元、それに続くインダゾール環の閉環は、酸の存在下に例えば塩化錫(Ⅱ)や塩化銅(Ⅱ)などの還元剤を作用させることで達成され、これらの使用量は通常原料に対し1ないし10当量である。一般に反応系内で自発的に脱水を伴い閉環し、化合物99が得られる。反応溶媒としては、例えばメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、その他塩酸、硫酸、酢酸等を用いることができる。反応温度は通常0℃ないし溶媒の還流温度である。

化合物99の1位への保護の導入は、製造方法3に準じて行うことができる。また、必要に応じて、カルボン酸を通常用いられる条件によりエステルに変換した後、1位に保護を導入し、エステルを通常条件により加水分解することによっても化合物97が製造できる。

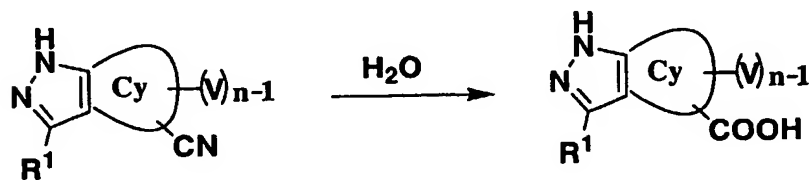
以下の製造方法は、一般式(I)(II)(III)で表される縮合ピラゾール環を形成した後の代表的な官能基変換について具体的に述べる。なお、以下に示す製造方法は、縮合ピラゾール環を形成した後に限定して適用されるものではなく、ピラゾール環を形成する前の製造工程で実施してもよく、また予め適当な官能基を有する市販の原料や中間体等を用いてもよい。導入される置換基の多様性は、製造方法に例示される方法のみに限定されるものではない。

製造方法45

**100****101**

一般にハロゲン化アリールは、シアノ化剤によって容易にシアノ基に置換することができる。ハロゲン原子 $T^3$ としては塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示すが、臭素またはヨウ素原子が望ましい。また、ハロゲン原子の置換位置が芳香環を形成する窒素原子のオルト位またはパラ位に相当する場合には、ハロゲンは塩素原子であってもよい。また、ピラゾール環の保護基は、必要ない場合もあるが、通常保護基を有する方が好ましい。化合物100に対して作用するシアノ化剤としては、シアン化亜鉛、シアン化リチウム、シアン化ナトリウム、シアン化カリウムなどが挙げられ、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、パラジウムジアセテートなどの遷移金属触媒を用い、場合によってはヨウ化銅または、トリフェニルホスフィンや1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンなどのホスフィンリガンドを触媒量加えて反応を促進することで達成される。用いる溶媒としては、ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、プロピオンニトリル、アセトニトリル等が好ましい。反応温度は80℃から150℃の範囲が好ましい。また、シアン化銅と化合物100をジメチルホルムアミドや*N*-メチルピロリドンなどの溶媒中で140℃から200℃の範囲で反応させることによってモノニトリル101が製造できる。

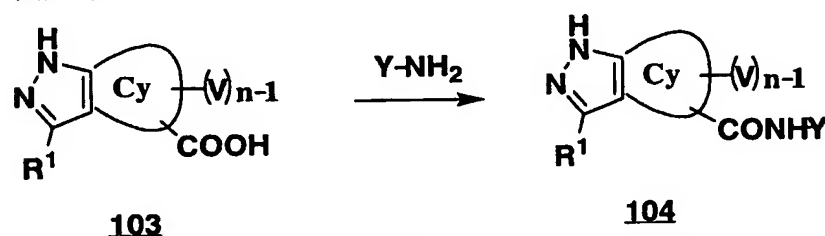
#### 製造方法46

**102****103**

化合物101等の脱保護により容易に製造される化合物102のニトリルの加

水分解は、酸またはアルカリを用いて達成される。酸としては塩酸、含水硫酸等があげられる。無溶媒でも反応できるが、溶媒を用いる場合は、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、その他酢酸等があげられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。アルカリとしては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等があげられる。溶媒としてはアルカリ水をのみでも反応できるが、溶媒を用いる場合は、例えばメタノール、エタノール、プロパノール等のアルコール系溶媒、ジオキサン等があげられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。この製造例中において、例えば *tert*-ブトキシカルボニル基、トリチル基等を 1 位の保護基にもつ化合物 101 を同様の加水分解条件に付すと、一般的に脱保護され 103 が生成する。

#### 製造方法 4 7



カルボン酸 103 のアミド化は、アミンおよび縮合剤を混合する事で達成される。縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩等があげられる。必要に応じて 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシスクシンイミド等を添加する事ができる。溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を用いることができ、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、その他酢酸エチル、*N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、トルエン等が上げられる。反応温度は、通常 0℃ないし溶媒の還流温度である。

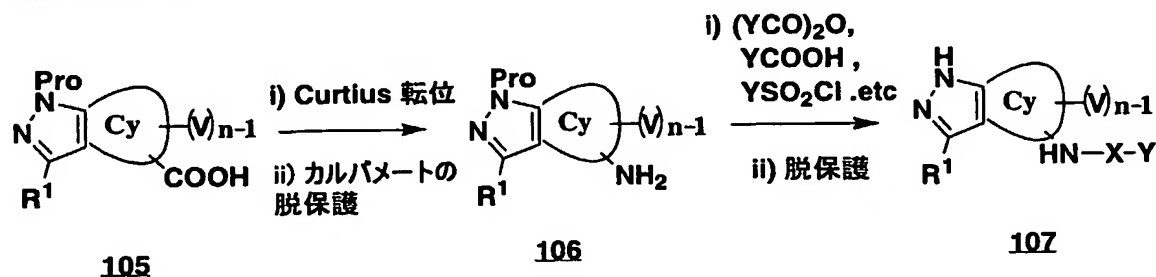
なお化合物 104 は、化合物 103 の 1 位へ適当な保護基を導入し、上記の製造方法を実施した後、脱保護することでも製造できる。

#### 製造方法 4 8



化合物 103 のカルボキシル基を、例えば Curtius 転位などによりさらに別のアミノ基等の官能基に変換する場合は、製造方法 48 に示すように、必要に応じてピラゾール環に保護基を導入し、化合物 105 へ変換することが望ましい。製造例 3 に記載した種々の保護基が可能であるが、好ましくはトリチル基等が挙げられる。塩基としてはあらゆる塩基が可能であるが、好ましくは水素化ナトリウム等が挙げられ、使用量は 2 ないし 3 当量である。使用する試薬は好ましくはトリチルクロリドが挙げられ、使用量は 1 ないし 2 当量である。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒、*N,N*-ジメチルホルムアミド等が好ましい。反応温度は、通常氷冷ないし溶媒の還流温度である。

#### 製造方法 49



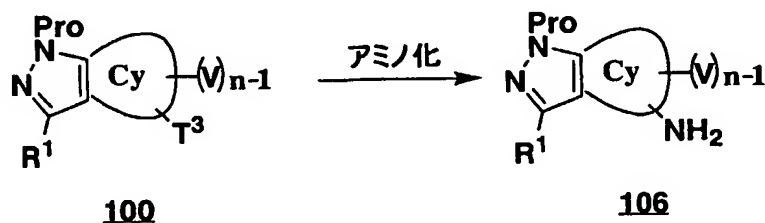
縮合ピラゾール環化合物 105 のカルボキシル基を Curtius 転位によりカルバメートとした後、カルバメートを除去することにより化合物 106 が得られる。化合物 105 の Curtius 転位は、例えばジフェニルホスホリルアジドとトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミンを用いてイソシアネートとした後にアルコールと反応させるか、チオニルクロリド、オキザリルクロリド等で酸クロリドとし、リチウムアジド、ナトリウムアジド、カリウムアジド等を用いてイソシアネートとした後にアルコールと反応させることで達成される。用いるアルコールは、特に限定されるものではないが、ベンジルアルコールや *tert*-

ブタノールなどが特に好ましい。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、トルエン、ベンゼン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等が挙げられ、若しくは *tert*-ブタノール等のアルコールを溶媒量用いて行ってもよい。通常反応温度は室温から溶媒の還流温度である。カルバメートの脱保護は、例えば *tert*-ブトキシカルボニル基の脱保護は、製造例 3 に準じて、酸で容易に達成される。また、ベンジルオキシカルボニル基の脱保護は、水素添加により容易に達成される。

アミン 106 のアミド化は、カルボン酸および縮合剤を混合する事で達成される。縮合条件は、製造方法 47 に準じる。

化合物 106 が含窒素芳香族アミンに該当する場合、即ち例えば化合物 22 等のアミド化は、前述のような縮合剤を用いた方法でも達成できるが、塩基の存在下に酸クロリドまたは酸無水物を作用させる方法が好ましい。塩基としては特に限定はされないが、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等があげられる。溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を用いることができ、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、その他酢酸エチル、トルエン等が上げられる。反応温度は、通常  $-78^{\circ}\text{C}$  ないし溶媒の還流温度である。また、含窒素芳香族アミンのアミド化としてトリフェニルホスフィンおよびプロモトリクロロメタンを用いた脱水縮合も可能である。

#### 製造方法 50

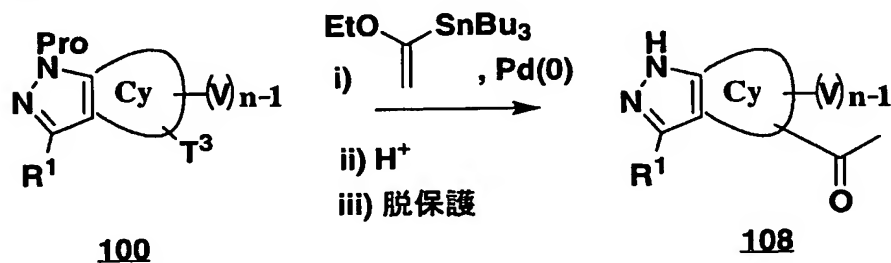


一般にアリールハライドは、パラジウム触媒を用いたカップリング反応でアミノ基に置換することができる。化合物 100 におけるハロゲン原子  $T^3$  としては塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示すが、反応性の高い臭素またはヨウ素原子が望ましい。また、ハロゲン原子の置換位置が環を構成する窒素原子のオルト位またはパ

ラ位である芳香環においては、 $T^3$ は塩素原子であってもよい。また、ピラゾール環の保護基は、必要ない場合もあるが、通常保護基を有する方が好ましい。

化合物100のアミノ化に用いるパラジウム触媒としては、例えばトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、パラジウムジアセテート等が用いられ、ホスフィンリガンドとしては、2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ナフチル、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、トリ（*tert*-ブチル）ホスフィン等が用いられ、塩基としては、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸セシウム等が用いられる。用いるアンモニア等価体としては、特に限定はされないが、ベンゾフェノンイミンが好ましい。得られたイミン体の加水分解に用いる酸は、特に限定はされないが、希塩酸、希硫酸等が用いられる。反応に用いる溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等が用いられる。通常反応温度は、室温から120℃である。これにより、アミン106を製造することができる。

#### 製造方法51



一般にアリアルハライドは、Pd(0)を用いたカップリングにより、容易に種々の官能基を導入することができる。例えば製造方法51に例示するように、カップリングによりアシル基を導入でき、対応するアシル化合物108が得られる。ハロゲン原子 $T^3$ としては塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子を示すが、臭素またはヨウ素原子が望ましい。また、ハロゲン原子の置換位置が環を構成する窒素原子のオルト位またはパラ位である芳香環においては、ハロゲン $T^3$ は塩素原子であってもよい。また、ピラゾール環の保護基は、必要ない場合もあるが、通常保護基を有する方が好ましい。アセチル基を導入する方法としてトリブチル（1-エトキシビニル）

スズを用いた Stillé カップリングが挙げられる。スズ試薬は、市販されているものを購入した。トリブチル（1-エトキシビニル）スズの使用量としては、原料に対して1ないし3当量である。使用する触媒としては、特に限定されないが例えばテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）等が好ましい。触媒の使用量は、原料に対して約5%モルである。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トルエン、キシレン等が好ましい。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度である。中間体として得られるビニルエーテルは酸によって容易に加水分解されケトンへと導くことができる。このような酸としては、特に限定されないが、希塩酸等が望ましい。条件により、製造方法に例示したように、脱保護まで行うことができる。なお、ビニルエーテルに作用する酸の代わりに、*N*-ブロモスクシンイミドを作用させ、プロモメチルケトン単位を導入することも可能である。

#### 製造方法 5 2



102

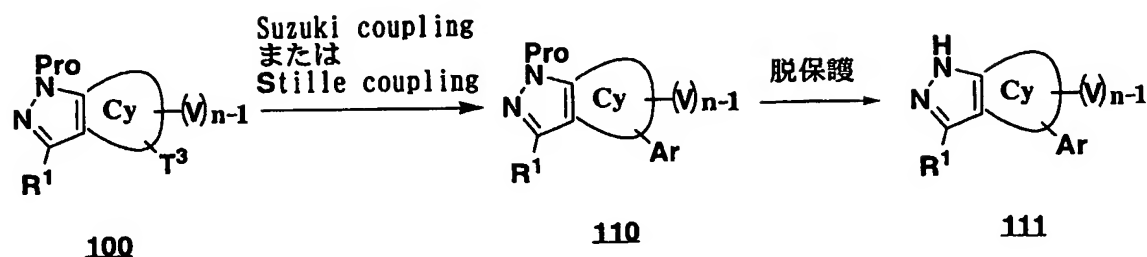
109

置換基Vに対する変換の一環として、例えば製造方法52に例示する如く、化合物102のシアノ基を還元しアルキルアミン109へと変換することができる。保護基は特に必要としないが、保護基が導入された化合物に関しても同様に実施することができる。

シアノ基の還元剤としては、例えば水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、水素化アルミニウム等があげられる。必要に応じて、三塩化アルミニウム、三フッ化ホウ素、塩化コバルト、ラネーニッケル等の添加剤を加えることができる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒があげられる。

反応温度は、 $-78^{\circ}\text{C}$ ないし溶媒の還流温度である。

### 製造方法 5 3



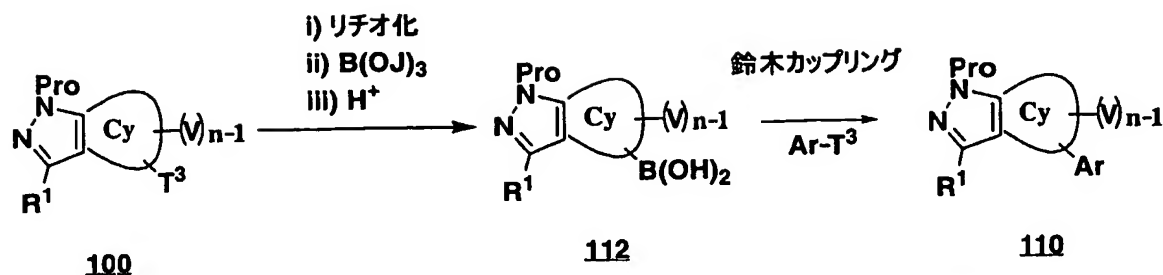
化合物 111 は、化合物 100 に対して鈴木カップリングまたはスティールカップリングを行い、脱保護することにより製造できる。また、ピラゾール環の保護基は、必要ない場合もあるが、通常保護基を有する方が好ましい。

鈴木カップリングに用いるアリールボロン酸、あるいはスティールカップリングに用いるアリールトリアルキルスズは市販されているものは購入し、市販されていないものは製造方法 3 に準じて容易に調製することができる。カップリング反応に用いるアリールボロン酸、あるいはアリールトリアルキルスズの使用量としては、原料に対して 1 ないし 3 当量である。使用する触媒としては、例えば酢酸パラジウム (I)、ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) 等があげられる。触媒の使用量は、原料に対して約 5 % モルである。必要に応じて、触媒の 2 倍モルのホスフィン配位子、例えばトリ-*tert*-ブチルホスフィン、2-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)ピフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ピフェニル、トリフェニルホスフィン等を加えることができる。使用する塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、フッ化カリウム等が上げられる。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えば *N,N*-ジメチルホルムアミド、*N*-メチルピロリドン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチレングリコールジメチルエーテル、トルエン等があげられる。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度である。

化合物 110 の脱保護は、製造方法 3 に準じて行われる。

### 製造方法 5 4



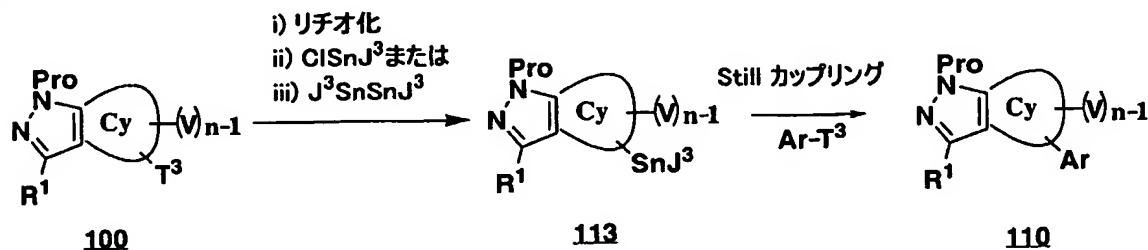


製造方法53で得られる化合物110は、化合物100をボロン酸に変換した後、鈴木カップリングすることによっても製造することができる。

ボロン酸112は化合物100をアリールリチウムとした後、ホウ酸トリアルキルと反応させてホウ酸エステルとした後、加水分解することによって得られる。化合物100をアリールリチウム化するアルキルリチウムとしては、例えば*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム、フェニルリチウム等が用いられ、必要に応じて*N,N,N',N'*-テトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチルフォスホラミド等の添加剤を加えることができる。アリールリチウムとホウ酸トリアルキルとを反応させてホウ酸エステルとした後の加水分解は、水を添加することでも行えるが、塩酸、硫酸等の酸を用いることもできる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒が好ましい。反応温度は、-78℃ないし室温である。

化合物110は、ボロン酸112と、アリールハライドないしはアリールスルホネートとを、製造方法53に準じて鈴木カップリングすることで、製造できる。

#### 製造方法55

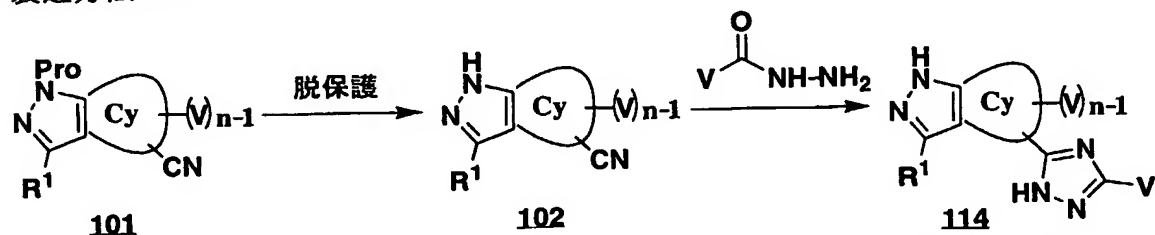


製造方法53で得られる化合物110は、化合物100を錫化合物113に変換した後、スティールカップリングを行うことによっても製造することができる。

錫化合物 113 は、化合物 100 を製造方法 54 に準じてアリールリチウムとした後、クロロトリアルキルチンないしヘキサアルキルジチンと反応させることで得られる。

化合物 110 は、錫化合物 113 と、アリールハライドないしはアリールスルホネートとを、製造方法 53 に準じてスティールカップリングすることで、製造できる。

#### 製造方法 56

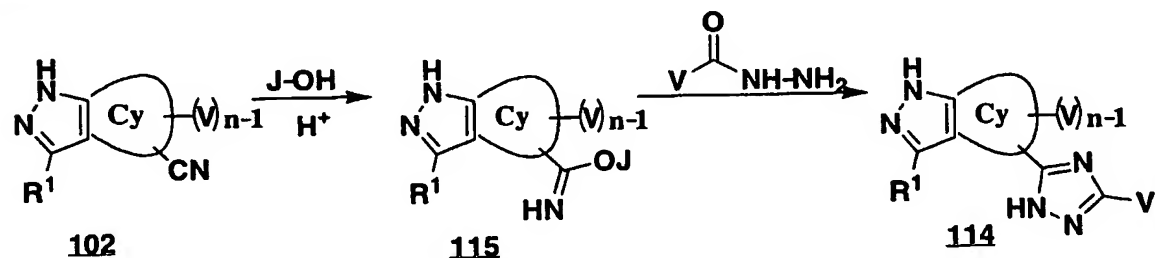


化合物 114 は、製造方法 45 で製造される化合物 101 を脱保護した後、ヒドラジドと反応させることにより製造できる。

化合物 101 の脱保護は、製造方法 3 に準じて行われる。

化合物 102 との反応に用いられるヒドラジドは、市販されているものは購入し、市販されていないものは容易に調製することができる。例えばカルボン酸とヒドラジンモノ保護体をアミド縮合した後、脱保護することにより製造することができる。反応に用いる溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、エタノール、トルエン、キシレン、ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドン、ジフェニルエーテル等が用いられ、反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

#### 製造方法 57

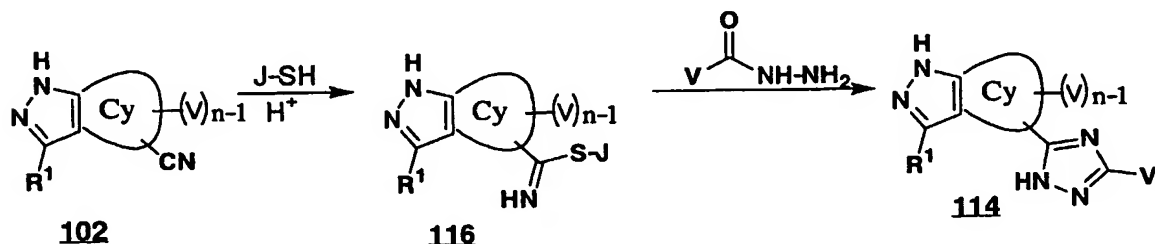


製造方法 56 で製造される化合物 114 は、化合物 102 をイミデートに変換した後、ヒドラジドと反応させることによっても製造することができる。

化合物 102 をイミデート 115 に変換するのに用いられる酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸等があげられる。アルコールとしては、特に限定はされないが、メタノール、エタノール等が好ましい。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、1, 4-ジオキサン、ジエチルエーテル、トルエン等を用いるか、反応させるアルコールを溶媒として用いる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

化合物 115 とヒドラジドから、化合物 114 が製造できる。必要であれば塩基を添加することができる。用いる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム等があげられる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、トルエン、1, 4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド等が好ましい。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

#### 製造方法 58



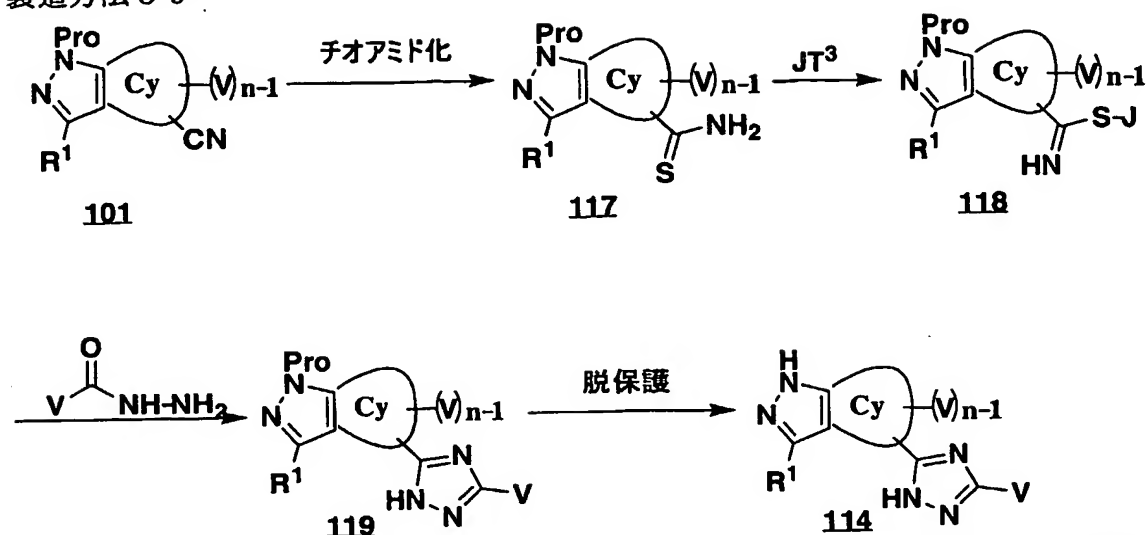
製造方法 56 で製造される化合物 114 は、化合物 102 をチオイミデートに変換した後、ヒドラジドと反応させることによっても製造することができる。

チオイミデート 116 は、化合物 102 に対して酸触媒存在下にチオールを付加させることで製造できる。用いられる酸としては、塩化水素、臭化水素、硫酸等があげられる。用いるチオールとしては、特に限定はされないが、例えばエタントチオール、プロパンチオール、チオフエノール等があげられる。反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、エタノール、ジクロロメタン、トルエン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン等が用いられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

製造方法 57 に準じて、化合物 116 をヒドラジドと反応させることで、化合物

114が製造できる。

製造方法59



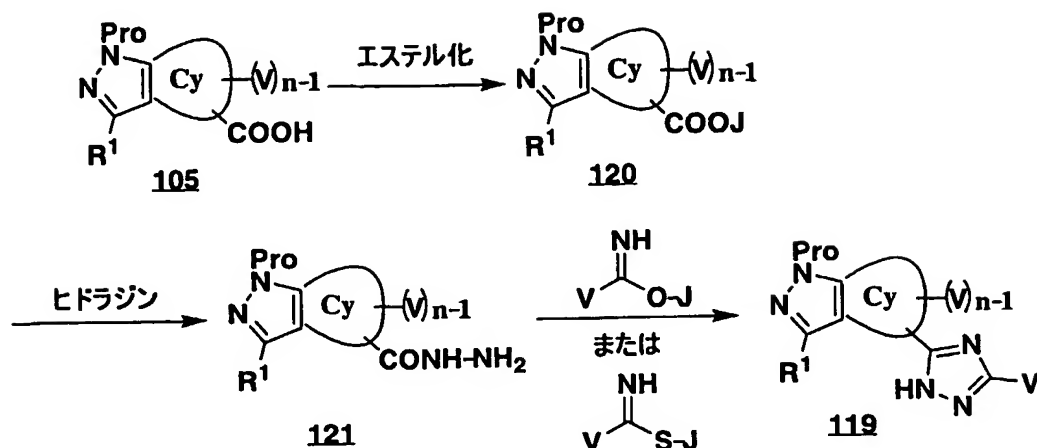
製造方法56で製造される化合物114は、製造方法45で製造される化合物101をチオアミド117に変換した後、アルキルハライドと反応させ、チオイミデート118とし、ヒドラジドと反応させてから、脱保護することによっても製造することができる。

化合物101のチオアミド化は、通常用いられる条件で行われるが、例えば硫化水素と塩基を用いることによって行われる。この場合、塩基としては、トリエチルアミンやジイソプロピルエチルアミン等が用いられ、反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、ピリジン等が用いられる。反応温度は、室温ないし溶媒の還流温度である。

チオアミド117のチオイミデート化に用いるアルキルハライドとしては、特に限定はされないが、例えばヨウ化メチル等が好ましい。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジクロロメタン、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド等が用いられる。反応温度は、室温ないし溶媒の還流温度である。

製造例58に準じて、チオイミデート118とヒドラジドの反応させ、製造方法3に準じて脱保護することで、化合物114が製造できる。

製造方法60



製造方法59で製造される化合物119は、製造方法48で製造される化合物105をエステル化し、ヒドラジンと反応させてヒドラジドに変換した後に、イミデートもしくはチオイミデートと反応させることによって製造することができる。

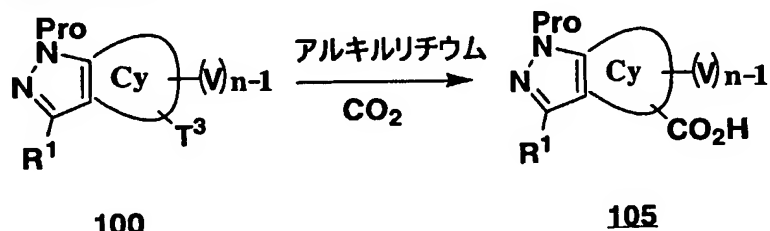
化合物105のエステル化は例えば、酸触媒を用いたアルコールとの脱水反応、縮合剤を用いたアルコールとの脱水反応、ジアゾメタンを用いた反応等があげられる。例えば、酸触媒として硫酸を用いる場合、アルコールとしてはメタノール、エタノール等が用いられ、用いるアルコールを溶媒とすることが好ましい。反応温度は、通常0℃ないし溶媒の還流温度である。ジアゾメタンを用いる場合の反応溶媒としては、例えばジエチルエーテル、メタノール、テトラヒドロフラン等が用いられ、反応温度は、通常0℃ないし室温である。

エステル120とヒドラジンの反応に用いられる溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、エタノール、1,4-ジオキサン、トルエン、*N*-メチルピロリドン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、室温ないし溶媒の還流温度である。

ヒドラジド121とイミデートもしくはチオイミデートとの反応に用いられる溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、エタノール、1,4-ジオキサン、ジクロロメタン、トルエン、*N*-メチルピロリドン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等があげられ、必要であれば、トリエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基を加えることもできる。反応温度は、室温ないし溶媒の還流温度である。用いるイミデートは、市販されているものは購入し、市販されていないもの

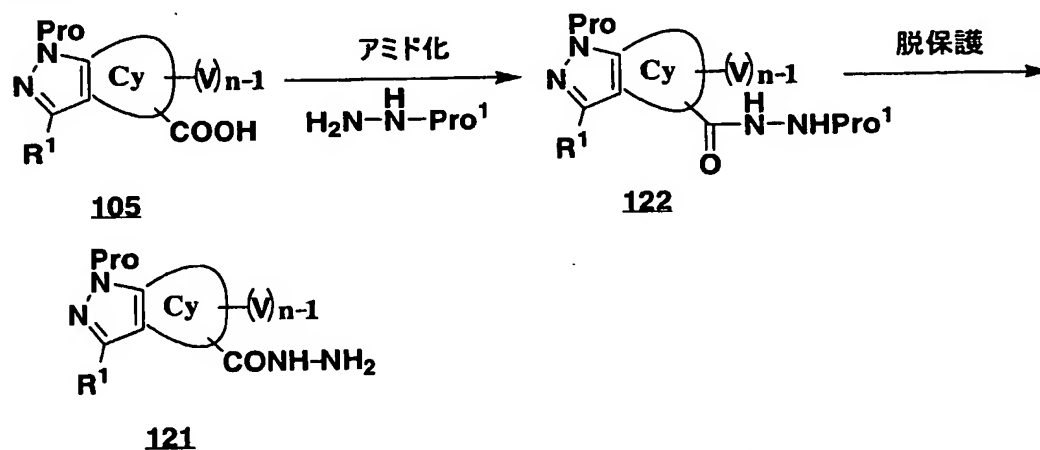
は、例えば、ニトリルを塩化水素などの酸存在下に、エタノールなどのアルコールと反応させることにより製造できる。用いるチオイミデートは、市販されているものは購入し、市販されていないものは、例えば、チオアミドをハロゲン化アルキルと反応させるか、ニトリルを塩化水素などの酸存在下にエタンチオールやチオフェノールと反応させることにより製造できる。

#### 製造方法 6 1



製造方法 4 8 で製造されるカルボン酸 1 0 5 は、化合物 1 0 0 を製造方法 5 4 に準じた方法でアリールリチウムとした後、二酸化炭素と反応させることでも得られる。

#### 製造方法 6 2



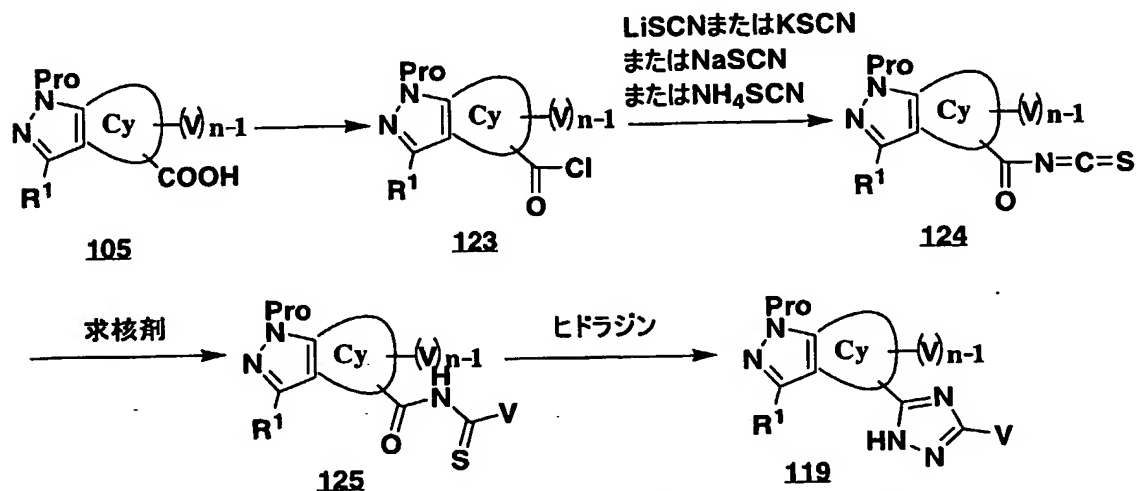
製造方法 6 0 で製造されるヒドラジド 1 2 1 は、製造方法 4 8 で製造されるカルボン酸 1 0 5 とヒドラジンのモノ保護体とアミド縮合した後に、脱保護することによっても製造することができる。

カルボン酸 1 0 5 のアミド化は、製造方法 4 7 に準じて、ヒドラジンモノ保護体および縮合剤を混合する事で達成される。ヒドラジンモノ保護体の保護基としては、例えば *tert*-ブチルオキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等がある。

げられる。

化合物 122 を脱保護する条件は、*tert*-ブチルオキシカルボニル基の場合は、製造方法 3 に準じて、酸で容易に達成される。また、ベンジルオキシカルボニル基の脱保護の場合は、接触水素還元により容易に達成される。

### 製造方法 6 3



製造方法 5 9 で製造される化合物 119 は、製造方法 4 8 で製造されるカルボン酸 105 を酸クロライドにした後、チオシアン酸塩と反応させ、得られた化合物 124 を求核剤と反応させ化合物 125 とした後、ヒドラジンと反応させることによって製造できる。

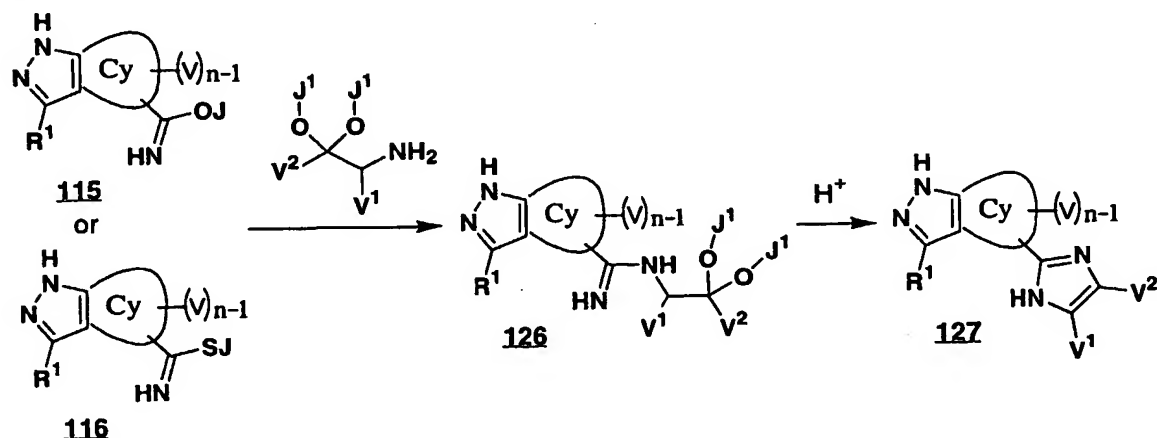
カルボン酸 105 から酸クロライド 123 を製造する方法としては、通常の方法が用いられ、例えば塩化チオニルやオキザリルクロライドを用い、必要であれば、*N,N*-ジメチルホルムアミドを少量加える。使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えばジクロロメタン、トルエン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサン等が用いられ、また、無溶媒でも反応を行える。反応温度は、通常は 0℃ ないし溶媒の還流温度である。

酸クロライド 123 とチオシアン酸塩から、化合物 124 を製造するとき用いる溶媒としては反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えばトルエン、アセトニトリル、ピリジン等があげられる。反応温度は、通常は 0℃ ないし溶媒の還流温度である。

化合物 1 2 4 から化合物 1 2 5 を製造するときに用いる求核剤としては、アルコールやアミン、アルキルリチウム、グリニヤール試薬等があげられる。求核剤がアルコールやアミンの場合に使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、トルエン、アセトニトリル、ピリジン、テトラヒドロフラン等があげられ、または、無溶媒でも反応を行える。反応温度は、通常は 0℃ ないし溶媒の還流温度である。求核剤がアルキルリチウムや、グリニヤール試薬の場合に使用する溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン等があげられる。反応温度は、通常は -78℃ ないし室温である。

化合物 1 2 5 とヒドラジンの反応に用いられる溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えばエタノール、メタノール、ピリジン、トルエン、テトラヒドロフラン等があげられる。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度である。

#### 製造方法 6 4



化合物 1 2 7 は、製造方法 5 7 で製造されるイミデート 1 1 5、もしくは製造方法 5 8 で製造されるチオイミデート 1 1 6 に α-アミノアセタールもしくは α-アミノアケタールを反応させ 1 2 6 とした後、酸処理することにより製造することができる。

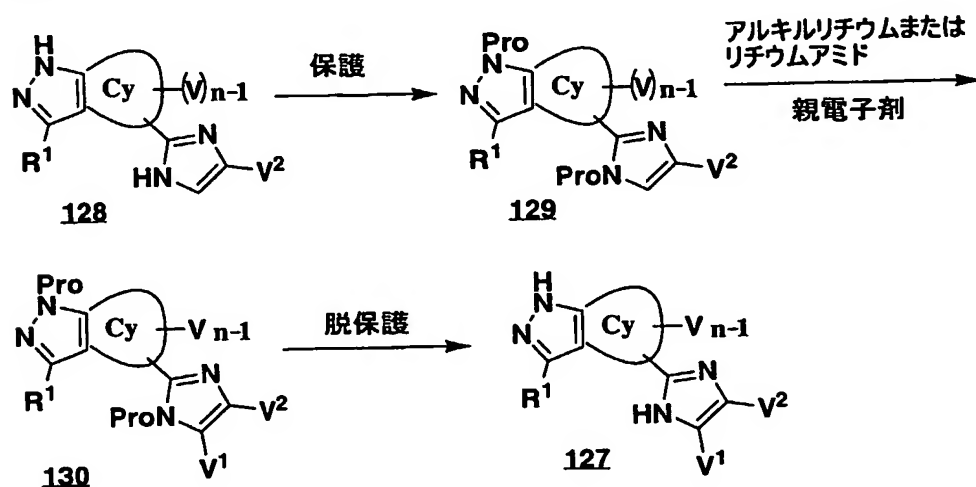
化合物 1 1 5 もしくは 1 1 6 から化合物 1 2 6 を製造するのに用いられる溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に限定されないが、例えば、メタノー



ル、エタノール、酢酸、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド等があげられ、必要であればトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム等の塩基を加えることもできる。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度である。

化合物 1 2 6 の酸処理に用いる酸としては、例えば、塩酸、硫酸、酢酸、パラトルエンスルホン酸等があげられる。反応溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、酢酸、1, 2-ジメトキシエタン、*N, N*-ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常は室温ないし溶媒の還流温度である。

#### 製造方法 6 5



製造方法 6 4 で製造される化合物 1 2 7 は、化合物 1 2 8 (化合物 1 2 7 において  $V^1$  が水素原子である化合物) に保護基を導入した後、イミダゾールをリチオ化して親電子剤を反応させてから、脱保護することによっても製造することができる。

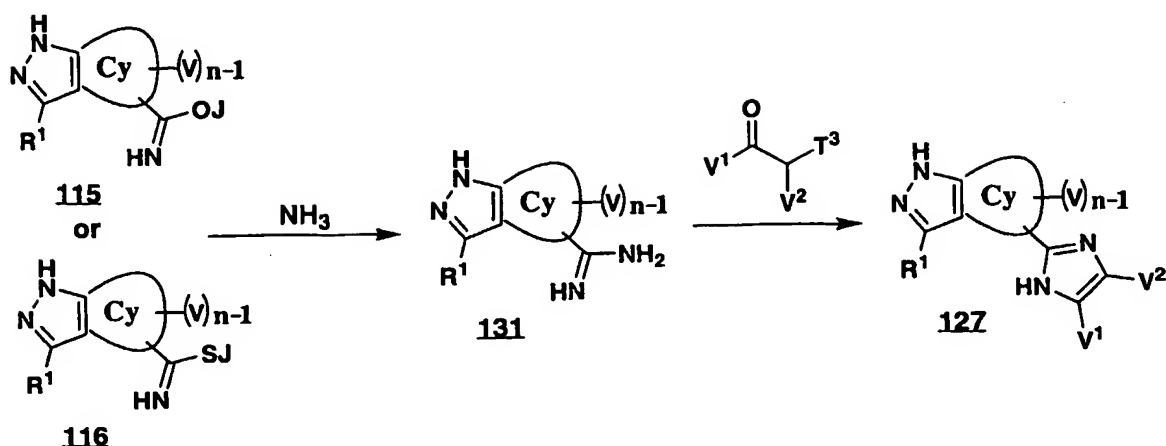
化合物 1 2 8 に導入する保護基としては、例えば *p*-トルエンスルホニル基、ジメチルスルファモイル基、メトキシメチル基等が上げられる。*p*-トルエンスルホニル基およびジメチルスルファモイル基およびメトキシメチル基の導入は、塩基の存在下、化合物 1 2 8 と *p*-トルエンスルホニルクロリドあるいはジメチルスルファモイルクロライドあるいはクロロメチルメチルエーテルと反応させることにより達成される。塩基としては特に限定はされないが、例えばトリエチルアミン、4-*N, N*-ジメチルアミノピリジン、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸カリウム等が好ましい。溶媒としては、反応に関

与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、その他ピリジン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、トルエン等があげられる。反応温度は、通常0℃ないし溶媒の還流温度である。

化合物129をリチオ化するアルキルリチウムとしては、例えば*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウムとし、フェニルリチウム等が用いられ、必要に応じて*N*、*N*′、*N*′′-テトラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチルフォスフォラミド等の添加剤を加えることができる。またリチウムアミドとしては、例えばリチウムジイソプロピルアミド、リチウム2, 2, 6, 6-テトラメチルピペリジド等が用いられる。用いる親電子剤としては、例えばアルキルハライド、アルデヒド、イソシアネート等があげられる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒や、その他ベンゼン、トルエン等があげられる。反応温度は、-78℃ないし室温である。

*p*-トルエンスルホニル基およびジメチルスルファモイル基の脱保護は、塩基により容易に達成される。塩基としては特に限定されないが、水酸化ナトリウム水、水酸化カリウム水等が上げられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系溶媒があげられる。反応温度は室温あるいは溶媒の還流温度である。メトキシメチル基の脱保護は、酸で処理した後に、残存するアミナールをアンモニア水で処理することにより達成される。ジメチルスルファモイル基の脱保護は、酸により容易に達成される。酸としては、塩酸、硫酸、臭化水素酸、過塩素酸等があげられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、水、ジオキサン、ジメトキシエタン等があげられる。反応温度は室温あるいは溶媒の還流温度である。

#### 製造方法 66

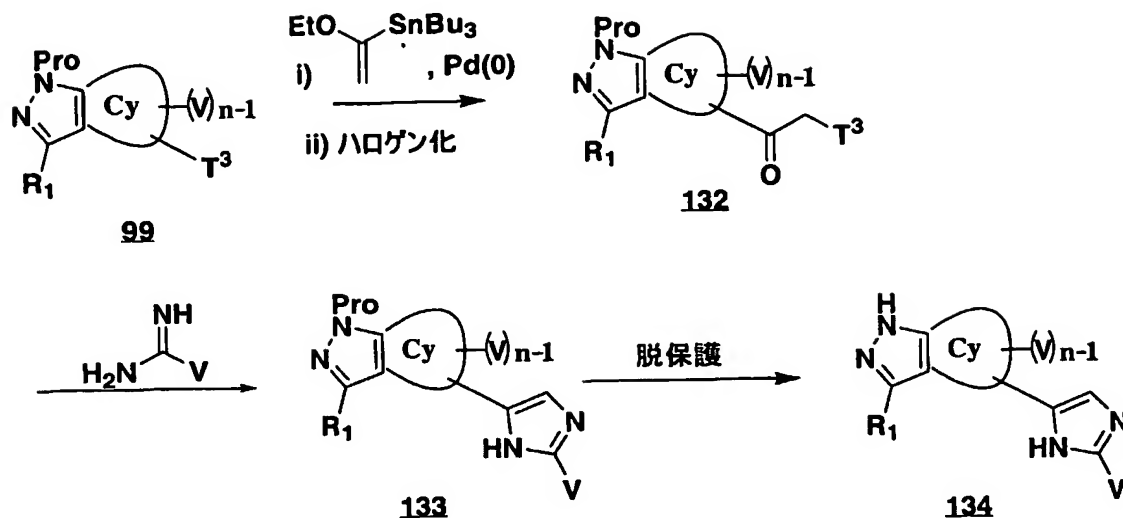


製造方法 6 4 で製造される化合物 1 2 7 は、製造方法 5 7 で製造されるイミデート 1 1 5、もしくは製造方法 5 8 で製造されるチオイミデート 1 1 6 とアンモニアを反応させ、アミジン 1 3 1 とした後、 $\alpha$ -ハロケトンと反応させることによって製造できる。

化合物 1 1 5 もしくは化合物 1 1 6 から 1 3 1 を製造する際に用いる反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、プロパノール、水、ジオキサン、ジメトキシエタン、テトラヒドロフラン等があげられる。反応温度は室温あるいは溶媒の還流温度である。

塩基存在下にアミジン 1 3 1 と  $\alpha$ -ハロケトンとを反応させることにより、1 2 7 を製造できる。用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、カリウム *tert*-ブトキシド等があげられる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

製造方法 6 7

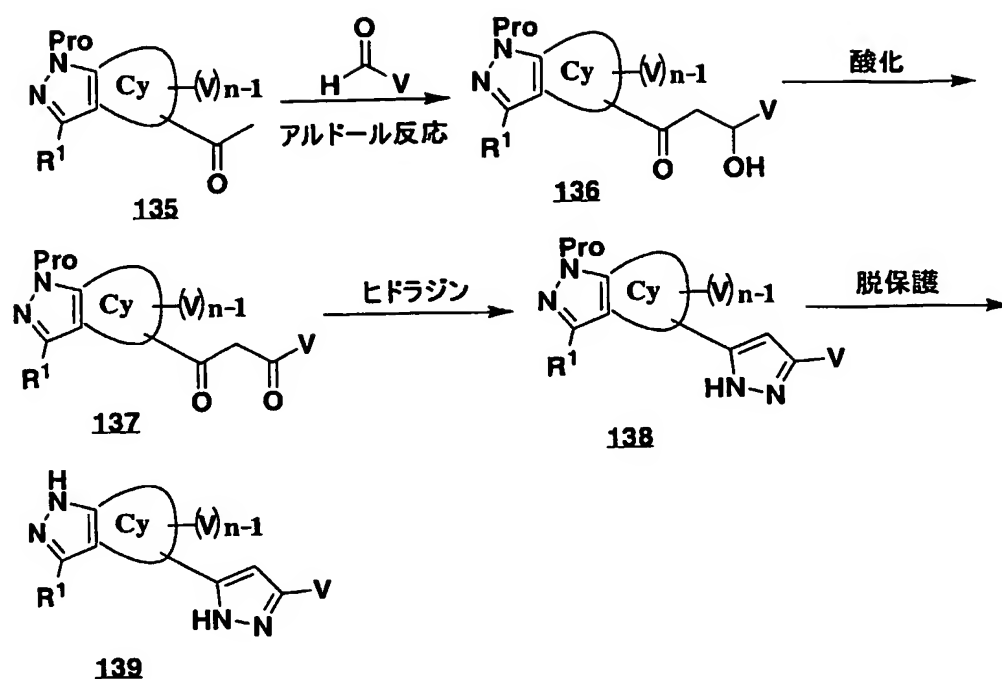


化合物 134 は、製造方法 51 で製造できる  $\alpha$ -ハロケトン 132 とアミジンを反応させた後、脱保護することによって製造することができる。

塩基存在下に、化合物 132 とアミジンとを反応させることにより、化合物 133 が製造できる。用いる塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジメチルアミノピリジン、水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、カリウム *tert*-ブトキシド等があげられる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、ジオキサン、テトラヒドロフラン、トルエン、ピリジン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

化合物 133 の脱保護は、製造方法 3 に準じて行われる。

#### 製造方法 68



化合物 139 は、製造方法 51 で中間体として製造される化合物 135 からアルドール反応に続く酸化反応によりジケトン 137 とした後、ヒドラジンをを用いてピラゾール環を構築し、脱保護することによって製造できる。

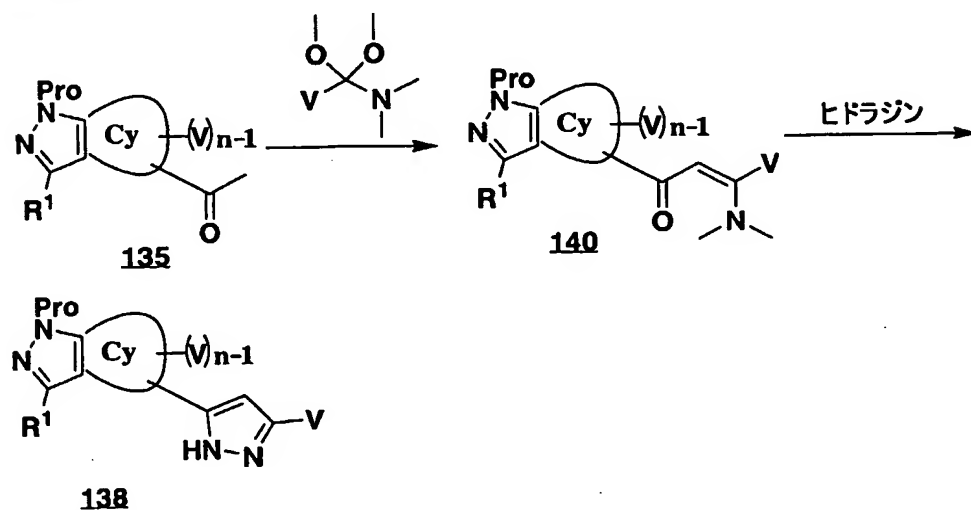
化合物 135 のアルドール反応に用いる塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、リチウムヘキサメチルジシラジド、リチウムジイソプロピルアミド等があげられる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、トルエン、ジオキサン等があげられる。反応温度は、通常 0℃ ないし溶媒の還流温度である。

化合物 136 の酸化反応に用いられる酸化剤としては、例えば三酸化硫黄・ピリジン錯体、*N*-メチルモルホリン-*N*-オキシド、各種クロム酸酸化剤等を用いることができ、また、スワン酸化、モファット酸化等を行うこともできる。溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を用いることができ、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常 -78℃ ないし溶媒の還流温度である。

化合物 137 とヒドラジンの反応に用いられる反応溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ピリジン、酢酸等があげられる。反応温度は通常室温ないし溶媒の還流温度である。

化合物 138 の脱保護は、製造方法 3 に準じて行われる。

#### 製造方法 6 9

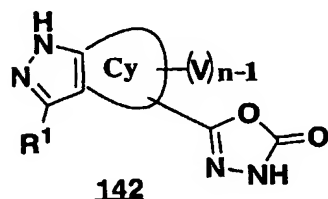
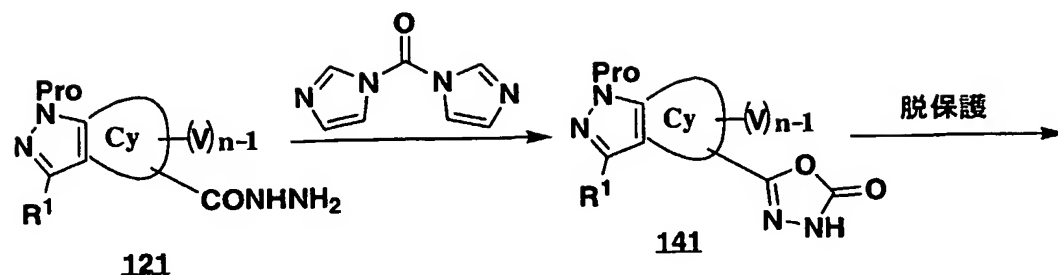


製造方法 6 8 で製造される化合物 138 は、製造方法 5 1 の中間体として製造される化合物 135 から、エナミン 140 とした後、ヒドラジンと反応させることによって製造することができる。

エナミン 140 は、化合物 135 とジメチルアミド-ジメチルアセタールを反応させることにより製造できる。反応溶媒としては、反応を阻害しない物であれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、トルエン、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

エナミン 140 とヒドラジンの反応に用いられる反応溶媒としては、反応を阻害しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ピリジン、酢酸等があげられる。反応温度は通常室温ないし溶媒の還流温度である。

#### 製造方法 7 0

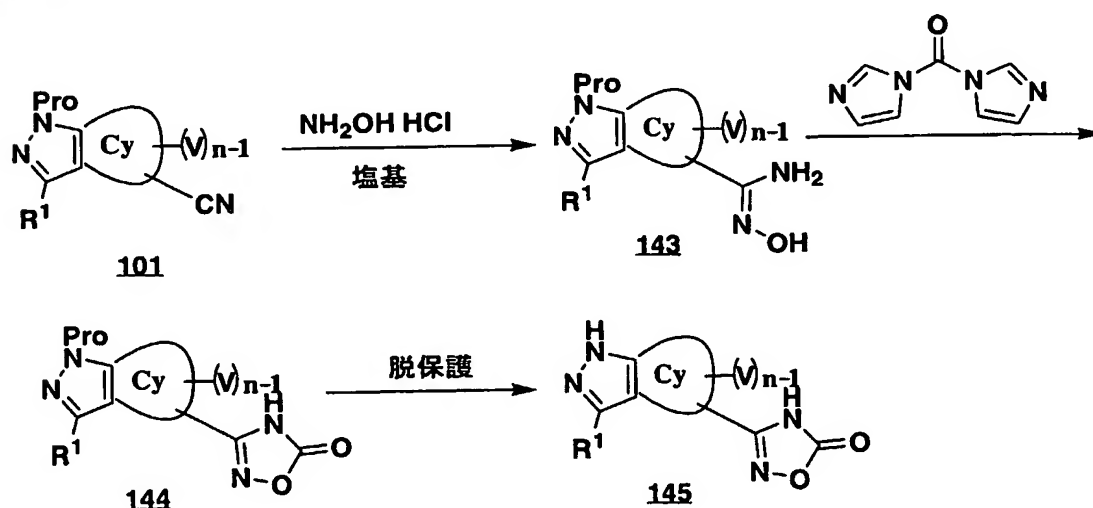


化合物 142 は、製造方法 60 で製造されるヒドラジド 121 とカルボニルジイミダゾールを反応させた後、脱保護することによって製造できる。

ヒドラジド 121 とカルボニルジイミダゾールとの反応に用いられる溶媒としては、反応を阻害しない物であれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

化合物 141 の脱保護は、製造方法 3 に準じて行われる。

#### 製造方法 71



化合物 145 は、製造方法 45 で製造される化合物 101 と塩基存在下、塩化ヒドロキシアノンモニウムとを反応させ化合物 143 とし、カルボニルジイミダゾール

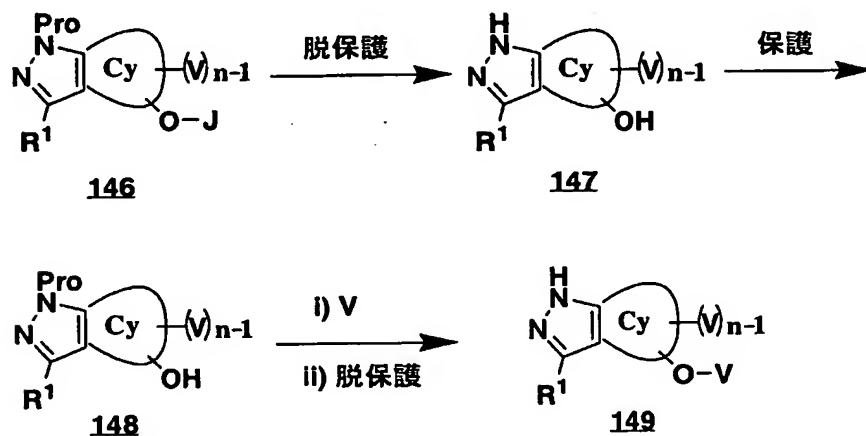
と反応させた後、脱保護することにより製造することができる。

化合物 143 を製造する際に用いる塩基としては、例えばトリエチルアミン、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム等があげられる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、ジオキサン、*N, N*-ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は室温あるいは溶媒の還流温度である。

化合物 143 とカルボニルジイミダゾールとの反応に用いられる溶媒としては、反応を阻害しない物であれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

化合物 144 の脱保護は、製造方法 3 に準じて行われる。

#### 製造方法 7 2



化合物 149 は、化合物 146 を脱保護した後、1 位を選択的に再保護して化合物 148 とした後、フェノール基に置換基を導入し、保護基を除去することで製造できる。化合物 146 における J は、メチル基が好ましい。

化合物 146 の脱保護は、ルイス酸、チオールアルカリ金属塩、酸等によって容易に達成される。ルイス酸としては、三臭化ホウ素、三塩化アルミニウム等が用いられ、チオールアルカリ金属塩としては、エタンチオールやチオフェノールのナトリウム塩等が用いられ、酸としてはトリフルオロ酢酸や臭化水素酸等が用いられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば



ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、*N*、*N*-ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は $-20^{\circ}\text{C}$ あるいは溶媒の還流温度である。

その後の1位の選択的な保護は、製造方法3に準じた方法で達成される。

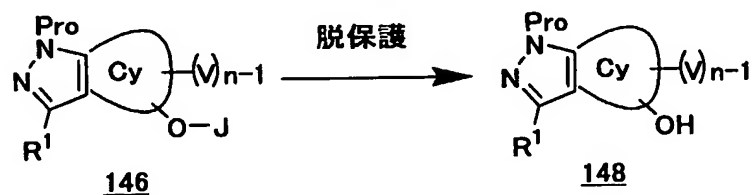
化合物148に対するアルキル基の導入は、塩基の存在下ハロゲン化物と反応させることで達成出来る。使用する塩基としては、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム等が挙げられ、使用量は通常1ないし2当量である。使用するハロゲン化物は特に限定されないが、臭化物、ヨウ化物が好ましく、使用量は原料に対して通常1ないし3当量である。ハロゲン化物としては脂肪族、芳香族いずれにおいても可能であり、適当な官能基を有していてもよい。芳香族ハロゲン化物の場合は、特にヨウ化物が好ましく、塩基の存在下ヨウ化銅などの金属触媒を加えることにより好結果が得られる。金属触媒の使用量は通常触媒量ないし1当量である。反応性の高いハロゲン化アラルキルやハロゲン化アリル等においては、塩基の代りにヨウ化ナトリウムなどの塩を共存させることで達成される。反応溶媒としては反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、*N*、*N*-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどの極性溶媒等が挙げられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

更に化合物148は、塩基の存在下に酸クロリドもしくは酸無水物を反応させることによって、エステルとすることが出来る。塩基としては特に限定はされないが、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等があげられる。溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を用いることができ、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、その他酢酸エチル、トルエン等が上げられる。反応温度は、通常 $-78^{\circ}\text{C}$ ないし溶媒の還流温度である。また化合物148は、カルボン酸および縮合剤を混合することでもエステル化を行うことが出来る。縮合剤としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、1-エチル-3-(3

ージメチルアミノプロピル) カルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩等があげられる。必要に応じて1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、*N*-ヒドロキシスクシンイミド等を添加する事ができる。溶媒としては、反応に関与しないあらゆる溶媒を用いることができ、例えば塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒、エーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、その他酢酸エチル、ジメチルホルムアミド、トルエン等が上げられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。また化合物148は、酸触媒条件下でカルボン酸と反応させることで、エステルとすることも出来る。酸としては、塩酸、硫酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。溶媒としては、反応に関与しない溶媒でなければ特に限定はされないが、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン系溶媒、ベンゼン、トルエン等の炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、*N,N*-ジメチルホルムアミド、アセトニトリルなどの極性溶媒等が挙げられる。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

製造方法3に準じた方法で、1位を脱保護することで化合物149を製造できる。

#### 製造方法73

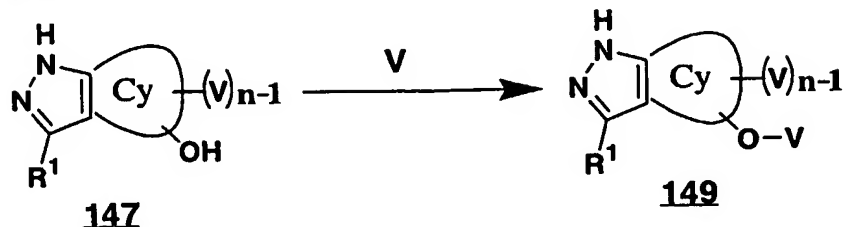


製造例72で得られる化合物148は、化合物146を選択的に脱保護することによっても得られる。

化合物146の選択的脱保護は例えば、三臭化ホウ素、三塩化アルミニウム等のルイス酸、エタントールやチオフェノールのナトリウム塩等のチオールのアルカリ金属塩、トリフルオロ酢酸や臭化水素酸等の酸が用いられるが、チオールのアルカリ金属塩が好ましい。溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類、その他酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、*N,N*-ジ

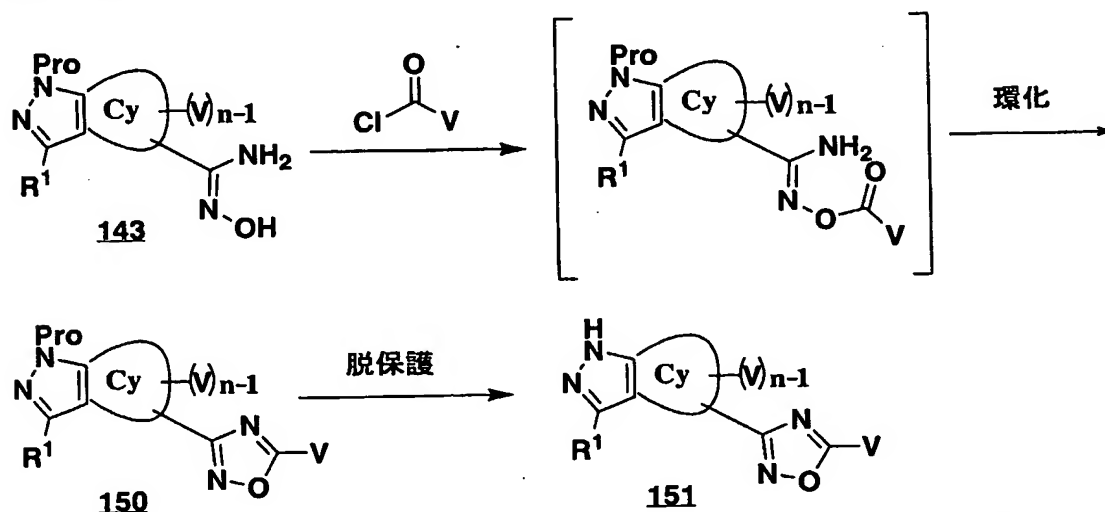
メチルホルムアミド等があげられる。反応温度は $-20^{\circ}\text{C}$ あるいは溶媒の還流温度である。

#### 製造方法 7 4



化合物 1 4 9 は、製造例 7 2 と同様の方法によって、化合物 1 4 7 にハロゲン化物、カルボン酸、酸クロリド、または酸無水物等と反応させることによって製造できる。

#### 製造方法 7 5



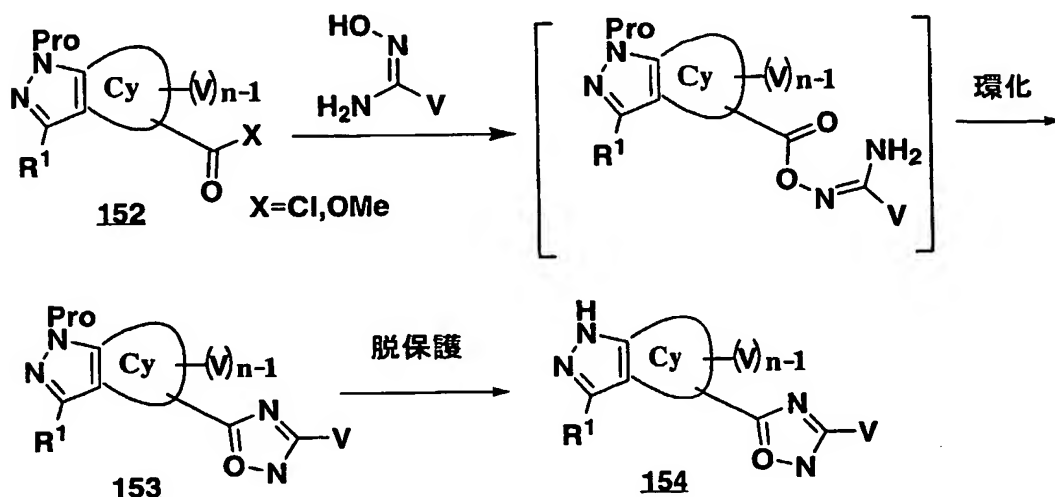
化合物 1 5 1 は、製造方法 7 1 で製造される化合物 1 4 3 を酸塩化物とを反応させ、脱水環化させて化合物 1 5 0 とした後、脱保護することにより製造することができる。

化合物 1 4 3 から化合物 1 5 0 を製造する際、塩基を共存させても良い。用いる塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム等があげられる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は室温あるいは溶媒の還流温度である。アシル化に用いる

酸塩化物の代わりに、相当する酸無水物またはエステルを用いることもできる。

化合物 150 の脱保護は、製造方法 3 に準じて行われる。

#### 製造方法 7 6

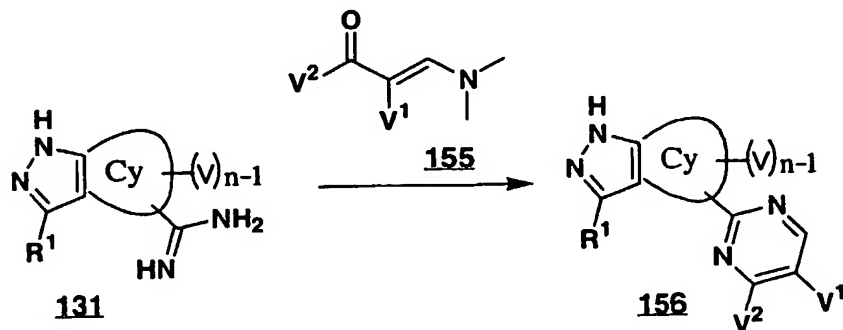


化合物 152 をアミドオキシムとを反応させ、脱水環化させて化合物 153 とした後、脱保護することにより化合物 154 を製造することができる。

化合物 152 から化合物 153 を製造する際に、塩基を共存させても良い。用いる塩基としては、例えばトリエチルアミン、ピリジン、水素化ナトリウム等があげられる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等があげられる。反応温度は室温あるいは溶媒の還流温度である。

化合物 153 の脱保護は、製造方法 3 に準じて行われる。

#### 製造方法 7 7

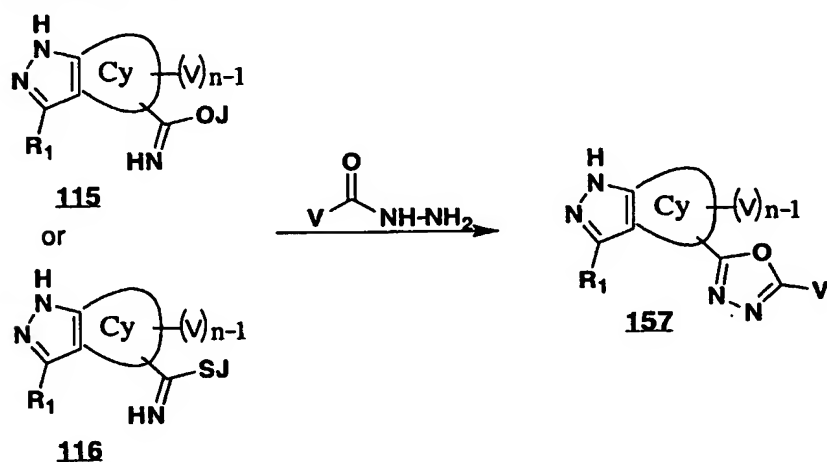


化合物 156 は、製造方法 6 6 で製造される化合物 131 と、化合物 155 を反

応させることによって製造することができる。

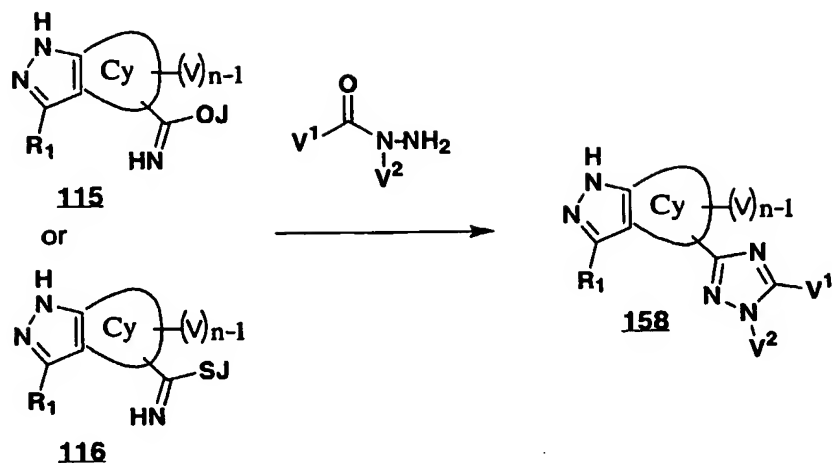
アミジン 131 と化合物 155 との反応では必要に応じて塩基が用いられる。用いる塩基としては、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、炭酸カリウム等があげられる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、ピリジン、酢酸、テトラヒドロフラン、トルエン、1,4-ジオキサン、*N,N*-ジメチルホルムアミド等が好ましい。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である。

#### 製造方法 78



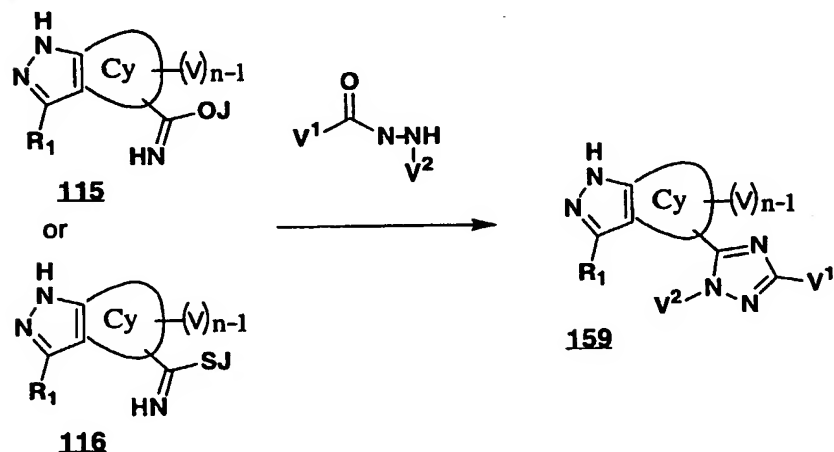
化合物 157 は製造方法 57 で製造されるイミデート 115、もしくは製造方法 58 で製造されるチオイミデート 116 とヒドラジドを、塩基非存在下に反応させることによって製造できる。反応溶媒としては、反応に関与しない溶媒であれば特に限定されないが、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、テトラヒドロフラン、トルエン、1,4-ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ピリジン、等が好ましい。反応温度は、通常室温ないし溶媒の還流温度である

#### 製造方法 79



化合物 158 は製造方法 57 で製造されるイミデート 115、もしくは製造方法 58 で製造されるチオイミデート 116 とヒドラジドを、製造方法 57 の化合物 114 を製造する方法に準じて反応させることによって製造できる。

#### 製造方法 80



化合物 159 は製造方法 57 で製造されるイミデート 115、もしくは製造方法 58 で製造されるチオイミデート 116 とヒドラジドを、製造方法 57 の化合物 114 を製造する方法に準じて反応させることによって製造できる。

本願明細書における「塩」とは、本発明にかかる化合物と塩を形成し、且つ薬理的に許容されるものであれば特に限定されないが、好ましくはハロゲン化水素酸塩（例えばフッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩等）、無機酸塩（例えば硫酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、リン酸塩、炭酸塩、重炭酸塩等）有機カルボン酸塩（例えば酢酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩、フマル酸塩、クエン酸塩等）、

有機スルホン酸塩（例えばメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、カンファースルホン酸塩等）、アミノ酸塩（例えばアスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等）、四級アミン塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩、カリウム塩等）、アルカリ土類金属塩（マグネシウム塩、カルシウム塩等）等があげられ、当該「薬理学的に許容できる塩」として、より好ましくは塩酸塩、硫酸塩、メタンスルホン酸塩、酢酸塩等である。

本発明にかかる前記式（I）ないし（III）で表わされる化合物もしくはその塩またはそれらの水和物は、慣用される方法により製剤化することが可能で、好ましい剤形としては錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、シロップ剤、トローチ剤、吸入剤、坐剤、注射剤、軟膏剤、眼軟膏剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、パップ剤、ローション剤等があげられる。製剤化には、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、および必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、pH調整剤、防腐剤、抗酸化剤などを使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化可能である。これらの成分としては例えば(1)大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；(2)流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；(3)ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；(4)セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；(5)シリコン樹脂；(6)シリコン油；(7)ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ひまし油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；(8)ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロースなどの水溶性高分子；(9)エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコール；(10)グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトールなどの多価アルコール；(11)グルコース、ショ糖などの糖；(12)無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウムなどの無機粉体；(13)精製水などがあげられる。

1)賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ブドウ糖、マンニトール、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素等；2)結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキシエチレン・ブロックポリマー、メグルミン、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン等；3)崩壊剤としては、例えば澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カルシウム、デキストリン、ペクチン、カルボキシメチルセルロース・カルシウム等；4)滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、タルク、ポリエチレングリコール、シリカ、硬化植物油、等；5)着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものであれば、いかなるものでもよく；6)矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等；7)抗酸化剤としては、アスコルビン酸、 $\alpha$ -トコフェロール、等、医薬品に添加することが許可されているものがそれぞれ用いられる。

1)経口製剤は、本発明にかかる化合物またはその塩に賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により散剤、細粒剤、顆粒剤、錠剤、被覆錠剤、カプセル剤等とする。2)錠剤・顆粒剤の場合には、糖衣、ゼラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。3)シロップ剤、注射用製剤、点眼剤、等の液剤の場合は、pH調整剤、溶解剤、等張化剤、等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤、緩衝剤、懸濁化剤、抗酸化剤、等を加えて、常法により製剤化する。該液剤の場合、凍結乾燥物とすることも可能で、また、注射剤は静脈、皮下、筋肉内に投与することができる。懸濁化剤における好適な例としては、メチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビアゴム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、等；溶解補助剤における好適な例としては、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート等；安定化剤に



における好適な例としては、亜硫酸ナトリウム、メタ亜硫酸ナトリウム、エーテル等；保存剤における好適な例としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、クロロクレゾール等があげられる。また、4)外用剤の場合は、特に製法が限定されず、常法により製造することができる。使用する基剤原料としては、医薬品、医薬部外品、化粧品等に通常使用される各種原料を用いることが可能で、例えば動植物油、鉱物油、エステル油、ワックス類、高級アルコール類、脂肪酸類、シリコン油、界面活性剤、リン脂質類、アルコール類、多価アルコール類、水溶性高分子類、粘土鉱物類、精製水などの原料が挙げられ、必要に応じ、pH調整剤、抗酸化剤、キレート剤、防腐防黴剤、着色料、香料などを添加することができる。さらに、必要に応じて分化誘導作用を有する成分、血流促進剤、殺菌剤、消炎剤、細胞賦活剤、ビタミン類、アミノ酸、保湿剤、角質溶解剤、等の成分を配合することもできる。

本発明にかかる医薬の投与量は、症状の程度、年齢、性別、体重、投与形態・塩の種類、薬剤に対する感受性差、疾患の具体的な種類、等に応じて異なるが、通常、成人の場合は1日あたり経口投与で約30 $\mu$ gないし1000mg、好ましくは100 $\mu$ gないし500mg、さらに好ましくは100 $\mu$ gないし100mgを、注射投与で約1ないし3000 $\mu$ g/kg、好ましくは3ないし1000 $\mu$ g/kgを、それぞれ1回または数回に分けて投与する。

本発明により、新規なインダゾール化合物を提供することができた。本発明にかかる化合物(I)ないし(III)またはその塩は、c-Junアミノ末端リン酸化酵素(JNK)、特にJNK3に対して選択的な優れた阻害作用を有する。従って、本発明にかかる化合物(I)ないし(III)またはその塩ならびにこれらを含んでなる医薬組成物は、免疫性疾患、炎症性疾患、代謝性疾患および/または神経変性疾患の治療剤または予防剤として有用であり、特に急性神経変性疾患（例えば脳血管障害急性期、頭部外傷、脊髄損傷、低酸素による神経障害、低血糖による神経障害等）、慢性神経変性疾患（例えばアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、脊髄小脳変性症等）てんかん、肝性脳症、末梢神経障害、パーキンソン症候群、痙性麻痺、痛み、神経痛、感染性脳

脊髄炎、脳血管性痴呆、髄膜炎による痴呆または神経症状等の治療剤または予防剤として有用である。

### 実施例

以下に示す製造例、実施例および試験例は例示的なものであって、本発明にかかる化合物は如何なる場合も以下の具体例に制限されるものではない。当業者は、以下に示す実施例のみならず本願明細書にかかる特許請求の範囲内において様々な変更を加えて本発明を最大限に実施することができ、かかる変更は本願明細書にかかる特許請求の範囲に含まれるものである。

#### 製造例 1

(3-フルオロフェニル) - (3-フルオロピリジン-2-イル) - メタノール  
窒素雰囲気下、ジアザピシクロ [2. 2. 0] オクタン 9. 75 g の乾燥ジエチルエーテル 150 ml 溶液を -40℃ に冷却し、1. 56 M *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 56 ml を加え、-20℃ で1時間攪拌した。 -60℃ に冷却し、3-フルオロピリジン 6. 9 ml を滴下し、-60℃ で1時間攪拌した後、3-フルオロベンズアルデヒド 9. 2 ml を滴下した。1時間攪拌後、塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルを順次加え、室温に戻した。有機層を抽出し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1：4）で精製分離し、標記化合物 12. 6 g を無色針状結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.26 (1H, d, J = 6.8 Hz), 5.98 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.95 (1H, dt, J = 2.4, 8.4 Hz), 7.10 (1H, bd, J = 9.8 Hz), 7.20 (1H, bd, J = 8.4 Hz), 7.29 (1H, dt, J = 5.5, 8.4 Hz), 7.30 (1H, dd, J = 4.9, 8.8 Hz), 8.39 (1H, dt, J = 1.2, 8.8 Hz), 8.42 (1H, d, J = 1.2, 4.9 Hz).

#### 製造例 2

(3-フルオロフェニル) - (3-フルオロピリジン-2-イル) - メタノン

製造例 1 で得た (3-フルオロフェニル) - (3-フルオロピリジン-2-イル) - メタノール 12. 6 g のジクロロメタン 30 ml、トルエン 30 ml の混合溶液

に活性化二酸化マンガンを10.0 gを加え、8時間加熱還流した。反応終了後、二酸化マンガンをセライト濾去した後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物12.1 gを淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.32 (1H, ddt,  $J = 1.4, 2.8, 7.9$  Hz), 7.47 (1H, dt,  $J = 5.3, 7.9$  Hz), 7.54 (1H, dd,  $J = 4.5, 9.0$  Hz), 7.61 (1H, dt,  $J = 1.4, 9.0$  Hz), 7.66 (1H, ddd,  $J = 1.4, 2.8, 9.2$  Hz), 7.72 (1H, dt,  $J = 1.4, 7.9$  Hz), 8.54 (1H, dt,  $J = 1.4, 4.5$  Hz).

### 実施例 3

3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-ピラゾロ[4,3-*b*]ピリジン

(3-フルオロフェニル)-(3-フルオロピリジン-2-イル)-メタノン1.5 gをメタノール5 mlに溶解し、ヒドラジン-水和物1.0 mlを加え80℃で4時間加熱した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：*n*-ヘキサン=1:4)で精製分離し、標記化合物240 mgを無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.21 (1H, dt,  $J = 2.4, 8.0$  Hz), 7.44 (1H, dd,  $J = 4.1, 8.6$  Hz), 7.55 (1H, dt,  $J = 6.0, 8.0$  Hz), 8.07 (1H, dd,  $J = 1.5, 8.6$  Hz), 8.30 (1H, dd,  $J = 2.4, 10.9$  Hz), 8.35 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.64 (1H, dd,  $J = 1.5, 4.1$  Hz), 13.47-13.53 (1H, bs).

### 製造例 4

(3-フルオロ-1-オキシピリジン-2-イル)-(3-フルオロフェニル)-メタノン

製造例2で得られた(3-フルオロフェニル)-(3-フルオロピリジン-2-イル)-メタノン3.0 gをクロロホルム30 mlに溶解し、氷冷下で3-クロロ過安息香酸3.6 gを加え、反応液を6時間加熱還流した。反応終了後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル：メタノール=19:1)で精製分離し、標記化合

物 2. 1 g を無色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.21 (1H, ddd,  $J = 0.7, 6.7, 8.9$  Hz), 7.35 (1H, ddt,  $J = 1.2, 2.6, 8.0$  Hz), 7.40 (1H, dt,  $J = 6.7, 8.9$  Hz), 7.49 (1H, dt,  $J = 5.4, 8.0$  Hz), 7.58 (1H, ddd,  $J = 1.2, 2.6, 8.9$  Hz), 7.62 (1H, dt,  $J = 1.2, 8.0$  Hz), 8.14 (1H, dt,  $J = 0.7, 6.7$  Hz).

#### 製造例 5

5-フルオロ-6-(3-フルオロベンゾイル)-ピリジン-2-カルボニトリル  
製造例 4 で得られる (3-フルオロ-1-オキシピリジン-2-イル)-(3-フルオロフェニル)-メタノン 2. 1 g のアセトニトリル溶液 20 ml にトリメチルシリルシアニド 6. 0 ml、ジメチルカルバモイルクロリド 1. 7 ml を加え、8 時間加熱還流した。反応終了後、炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル： $n$ -ヘキサン = 1 : 9) で精製分離し、粗製の標記化合物 1. 0 g を無色油状物として得た。

#### 実施例 6

3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-ピラゾロ [4, 3-*b*] ピリジン-5-カルボニトリル

粗製の 5-フルオロ-6-(3-フルオロベンゾイル)-ピリジン-2-カルボニトリル 1. 0 g を製造例 3 に従い、標記化合物 280 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.28 (1H, dt,  $J = 2.4, 8.0$  Hz), 7.61 (1H, dt,  $J = 6.4, 8.0$  Hz), 7.98 (1H, dt,  $J = 8.5$  Hz), 8.16 (1H, dd,  $J = 2.4, 10.6$  Hz), 8.28 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.32 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 13.95-14.20 (1H, bs).

#### 実施例 7

3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-ピラゾロ [4, 3-*b*] ピリジン-5-カルボン酸

3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-ピラゾロ [4, 3-*b*] ピリジン-5-

カルボニトリル 140 mg を水 1 ml、濃硫酸 1 ml、氷酢酸 1 ml の混合溶液に加え、100℃で3時間加熱した。反応液に氷冷水 25 ml を加え、炭酸水素ナトリウムで中和し、析出した結晶を濾取した。濾取した結晶を冷水で洗浄し、減圧下で乾燥した。粗製の標記化合物 150 mg を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7.17 (1H, dt, J = 2.8, 8.1 Hz), 7.52 (1H, dt, J = 6.8, 8.1 Hz), 7.89 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.95 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.38 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.40 (1H, bd, J = 11.3 Hz).

#### 製造例 8

(3-フルオロピリジン-2-イル) - (ナフタレン-2-イル) - メタノール

製造例 1 と同様な方法で、3-フルオロピリジン 5.2 ml、2-ナフトアルデヒド 10.2 g を原料として標記化合物 3.8 g を淡黄色針状結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.34 (1H, d, J = 6.8 Hz), 6.17 (1H, d, J = 6.8 Hz), 7.29 (1H, dd, J = 4.9, 8.6 Hz), 7.36 (1H, dt, J = 1.0, 8.6 Hz), 7.42-7.50 (3H, m), 7.77-7.84 (1H, m), 7.79 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.83 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.88 (1H, s), 8.45 (1H, dt, J = 1.0, 4.9 Hz).

#### 製造例 9

(3-フルオロピリジン-2-イル) - (ナフタレン-2-イル) - メタノン

(3-フルオロピリジン-2-イル) - (ナフタレン-2-イル) - メタノール  
3.8 g を製造例 2 に従い、標記化合物 3.4 g を無色針状結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.54 (1H, dt, J = 1.3, 7.4 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 4.6, 8.8 Hz), 7.62 (1H, dt, J = 1.3, 8.8 Hz), 7.64 (1H, dt, J = 1.3, 7.4 Hz), 7.90 (1H, bd, J = 7.4 Hz), 7.91 (1H, bd, J = 7.4 Hz), 7.94 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 1.5, 8.6 Hz), 8.36 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.58 (1H, dt, J = 1.3, 4.6 Hz).

#### 実施例 10

3 - (ナフタレン-2-イル) - 1*H*-ピラゾロ [4, 3-*b*] ピリジン

製造例 3 と同様な方法で (3-フルオロピリジン-2-イル) - (ナフタレン-2-イル) - メタノン 1.2 g から、標記化合物 460 mg を無色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  7.44 (1H, dd,  $J = 4.1, 8.8$  Hz), 7.53 (1H, t,  $J = 8.5$  Hz), 7.55 (1H, t,  $J = 8.5$  Hz), 7.84 (1H, bd,  $J = 8.8$  Hz), 8.03 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.09 (1H, dd,  $J = 0.6, 8.8$  Hz), 8.57 (1H, dd,  $J = 1.8, 8.8$  Hz), 8.69 (1H, dd,  $J = 0.6, 4.1$  Hz), 9.17 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz).

#### 製造例 1 1

(3-フルオロ-1-オキシピリジン-2-イル) - ナフタレン-2-イル-メタノン

製造例 9 で得られる (3-フルオロピリジン-2-イル) - (ナフタレン-2-イル) - メタノン 1.5 g を製造例 4 に従い、標記化合物 0.8 g を無色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24 (1H, ddd,  $J = 0.8, 6.5, 8.8$  Hz), 7.41 (1H, dt,  $J = 6.5, 8.8$  Hz), 7.55 (1H, dt,  $J = 1.4, 7.4$  Hz), 7.63 (1H, dt,  $J = 1.4, 7.4$  Hz), 7.89 (1H, bd,  $J = 7.4$  Hz), 7.91 (1H, bd,  $J = 7.4$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.01 (1H, dd,  $J = 1.5, 8.8$  Hz), 8.18 (1H, dt,  $J = 0.8, 6.5$  Hz), 8.27 (1H, d,  $J = 1.5$  Hz).

#### 製造例 1 2

5-フルオロ-6-(ナフタレン-2-カルボニル) - ピリジン-2-カルボニトリル

製造例 1 1 で得られる (3-フルオロ-1-オキシピリジン-2-イル) - ナフタレン-2-イル-メタノン 780 mg から製造例 5 と同様な方法で、粗製の標記化合物 550 mg を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.49 (1H, dd,  $J = 8.1, 9.5$  Hz), 7.52-7.57 (2H, m), 7.57 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.8$  Hz), 7.77 (1H, dd,  $J = 3.3, 8.1$  Hz), 7.82-7.86 (1H, m), 7.85 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.89-7.93 (1H, m), 8.13 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

#### 製造例 1 3

3-(ナフタレン-2-イル) - 1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン

3-(ナフタレン-2-イル) - 1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン 440 mg を製造例 2 2 に従い、標記化合物 800 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.66 (1H, dd,  $J = 1.1, 8.8$  Hz), 6.95 (1H, dd,  $J = 4.2, 8.8$  Hz), 7.25-7.34 (15H, m), 7.43-7.51 (2H, m), 7.83 (1H, dd,  $J = 2.3, 7.9$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.00 (1H, dd,  $J = 2.3, 7.9$  Hz), 8.42 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.5$  Hz), 8.62 (1H, dd,  $J = 1.1, 4.2$  Hz), 9.18 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

#### 製造例 1 4

3 - (ナフタレン-2-イル) - 1-トリチル-1*H*-ピラゾロ [4, 3-*b*] ピリジン-4-オキシド

製造例 4 と同様な方法で 3 - (ナフタレン-2-イル) - 1-トリチル-1*H*-ピラゾロ [4, 3-*b*] ピリジン 800 mg から、標記化合物 500 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  6.36 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.10 (1H, dd,  $J = 5.8, 8.6$  Hz), 7.24 (6H, bd,  $J = 6.9$  Hz), 7.30-7.40 (9H, m), 7.50-7.55 (2H, m), 7.90 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.90-7.94 (2H, m), 7.99 (1H, dd,  $J = 1.9, 8.6$  Hz), 8.13 (1H, d,  $J = 5.8$  Hz), 8.60 (1H, d,  $J = 1.9$  Hz).

#### 製造例 1 5

3 - (ナフタレン-2-イル) - 1-トリチル-1*H*-ピラゾロ [4, 3-*b*] ピリジン-5-カルボニトリル

製造例 5 と同様な方法で、3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ [4, 3-*b*] ピリジン-4-オキシド 480 mg から、標記化合物 380 mg を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  6.89 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.23-7.28 (6H, m), 7.33-7.42 (9H, m), 7.54-7.59 (2H, m), 7.77 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.92-7.97 (1H, m), 8.02-8.07 (1H, m), 8.04 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.25 (1H, dd,  $J = 1.8, 8.7$  Hz), 8.97 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz).

#### 実施例 1 6

3 - (ナフタレン-2-イル) - 1*H*-ピラゾロ [4, 3-*b*] ピリジン-5-カルボニトリル

製造例 1 5 で得られる 3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1*H*-ピラ

ゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-カルボニトリル 360 mg のジクロロメタン溶液 10 ml に、室温でトリフルオロ酢酸 3 ml を加え 2 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、水洗後硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン=3:1）で精製分離し、標記化合物 180 mg を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7.53-7.60 (2H, m), 7.94-7.99 (1H, m), 8.00 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.05-8.10 (1H, m), 8.08 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.33 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.51 (1H, dd, J = 1.3, 8.6 Hz), 9.02 (1H, d, J = 1.3 Hz), 14.02-14.13 (1H, bs).

標記化合物は以下に示す別法による合成も実施した。

製造例 12 で得られる粗製の 5-フルオロ-6-(ナフタレン-2-カルボニル)-ピリジン-2-カルボニトリル 550 mg を出発原料として、製造例 3 に準じた方法で標記化合物 3 mg を得た。

#### 実施例 17

3-(ナフタレン-2-イル)-1*H*-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸

実施例 16 で得られた 3-(ナフタレン-2-イル)-1*H*-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-カルボニトリル 180 mg を、実施例 7 に準じた方法で処理し、無色粉末として標記化合物 150 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7.51-7.59 (2H, m), 7.95 (1H, bd, J = 7.9 Hz), 8.03 (1H, bd, J = 7.9 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.12 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.20 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.63 (1H, dd, J = 1.6, 8.6 Hz), 9.18 (1H, d, J = 1.6 Hz), 13.12-13.27 (1H, bs), 13.81 (1H, s).

#### 製造例 18

(3-フルオロフェニル)-(3-フルオロピリジン-4-イル)-メタノール

窒素雰囲気下、ジイソプロピルアミン 6.1 ml の乾燥テトラヒドロフラン 100 ml 溶液を -70℃ に冷却し、1.56 M *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 28 ml を加え、0℃ で 15 分間攪拌した。-70℃ に冷却後、3-フルオロピリ



ジン 3. 4 ml を滴下し、同温で 4 時間攪拌した後、3-フルオロベンズアルデヒド 4. 8 ml を滴下した。1 時間攪拌後、塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルを順次加え、室温に戻した。有機層を抽出し、水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、ジイソプロピルエーテルで再結晶化させることにより、標記化合物 7. 1 g を無色立方晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.70-3.10 (1H, bs), 6.13 (1H, s), 7.00 (1H, ddd,  $J = 0.9, 1.7, 8.3$  Hz), 7.13 (1H, dt,  $J = 1.7, 9.2$  Hz), 7.18 (1H, dt,  $J = 0.9, 8.3$  Hz), 7.32 (1H, dt,  $J = 5.8, 8.3$  Hz), 7.57 (1H, t,  $J = 5.5$  Hz), 8.37 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz), 8.43 (1H, d,  $J = 5.5$  Hz).

#### 製造例 19

(3-フルオロフェニル) - (3-フルオロピリジン-4-イル) - メタノン

(3-フルオロフェニル) - (3-フルオロピリジン-4-イル) - メタノール

3. 5 g を製造例 2 に従い、標記化合物 3. 5 g を無色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (1H, bt,  $J = 7.8$  Hz), 7.43 (1H, t,  $J = 5.4$  Hz), 7.50 (1H, dt,  $J = 5.4, 7.8$  Hz), 7.54-7.60 (2H, m), 8.62 (1H, dd,  $J = 1.1, 4.8$  Hz), 8.66 (1H, d,  $J = 1.1$  Hz).

#### 製造例 20

(3-フルオロ-1-オキシピリジン-4-イル) - (3-フルオロフェニル) -  
メタノン

(3-フルオロフェニル) - (3-フルオロピリジン-4-イル) - メタノン 1. 8 g を製造例 4 に従い、標記化合物 1. 65 g を無色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.37 (1H, ddt,  $J = 1.2, 2.5, 8.1$  Hz), 7.48-7.59 (4H, m), 8.13 (1H, ddd,  $J = 1.0, 1.5, 6.8$  Hz), 8.20 (1H, dt,  $J = 1.5, 5.3$  Hz).

#### 実施例 21

3 - (3-フルオロフェニル) - 1*H*-ピラゾロ [3, 4-*c*] ピリジン

製造例 19 で得られた (3-フルオロフェニル) - (3-フルオロピリジン-4-イル) - メタノン 2. 0 g を製造例 3 に従い、標記化合物 490 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  7.26 (1H, dt,  $J = 2.6, 8.2$  Hz), 7.58 (1H, dt,  $J = 6.6, 8.2$  Hz), 7.78 (1H, dd,  $J = 2.6, 10.4$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz), 8.10 (1H, dd,  $J = 1.2, 5.9$  Hz), 8.31 (1H, d,  $J = 5.9$  Hz), 9.10 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz).

#### 製造例 2 2

3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1*H*-ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン

製造例 2 1 で製造した 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1*H*-ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン 2. 43 g の *N, N*-ジメチルホルムアミド 10 ml 溶液に、氷冷下で 60% 水素化ナトリウム (油性) 80 mg を加え、30 分攪拌後、クロロトリフェニルメタン 500 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣にジイソプロピルエーテルを加えてろ過し、表記化合物 560 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.20-7.24 (6H, m), 7.26 (1H, dt,  $J = 2.5, 8.1$  Hz), 7.30-7.40 (9H, m), 7.55 (1H, dt,  $J = 6.4, 8.1$  Hz), 7.64 (1H, ddd,  $J = 1.4, 2.5, 10.0$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz), 7.78 (1H, dt,  $J = 1.4, 8.1$  Hz), 8.13 (1H, dd,  $J = 1.4, 5.7$  Hz), 8.24 (1H, d,  $J = 5.7$  Hz).

#### 製造例 2 3

3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1*H*-ピラゾロ [3, 4, - c] ピリジン - 6 - オキシド

製造例 4 と同様な方法で 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1*H*-ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン 300 mg から、表記化合物 285 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.01 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz), 7.18-7.24 (6H, m), 7.28 (1H, dt,  $J = 2.5, 8.0$  Hz), 7.33-7.42 (9H, m), 7.55 (1H, dt,  $J = 6.0, 8.0$  Hz), 7.61 (1H, ddd,  $J = 1.4, 2.5, 10.1$  Hz), 7.72 (1H, dt,  $J = 1.4, 8.0$  Hz), 7.91 (1H, dd,  $J = 1.4, 7.1$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J = 7.1$  Hz).

#### 製造例 2 4

3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[3,4-*c*]ピリジン-7-カルボニトリル

3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[3,4-*c*]ピリジン-6-オキシド 200 mg を製造例 5 に従い、標記化合物 150 mg を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.15-7.21 (6H, m), 7.28-7.39 (10H, m), 7.57 (1H, dt, J = 6.4, 8.0 Hz), 7.59 (1H, ddd, J = 1.3, 2.5, 10.7 Hz), 7.72 (1H, dt, J = 1.3, 8.0 Hz), 8.52 (1H, d, J = 5.7 Hz), 8.60 (1H, d, J = 5.7 Hz).

#### 製造例 25

(3-フルオロピリジン-4-イル)-(ナフタレン-2-イル)-メタノール

製造例 18 と同様な方法で、3-フルオロピリジン 5.2 ml、2-ナフトアルデヒド 10.2 g を原料として標記化合物 17.0 g を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.89 (1H, s), 6.27 (1H, s), 7.44-7.51 (3H, m), 7.64 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.80-7.85 (3H, m), 7.87 (1H, bs), 8.35 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.42 (1H, dt, J = 1.0, 4.9 Hz).

#### 製造例 26

(3-フルオロピリジン-4-イル)-(ナフタレン-2-イル)-メタノン

(3-フルオロピリジン-4-イル)-(ナフタレン-2-イル)-メタノール 17.0 g を製造例 2 に従い、標記化合物 15.1 g を無色針状結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.49 (1H, dd, J = 4.6, 5.5 Hz), 7.58 (1H, dt, J = 1.3, 7.4 Hz), 7.66 (1H, dt, J = 1.3, 7.4 Hz), 7.93 (2H, bd, J = 7.4 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.01 (1H, dd, J = 1.5, 8.9 Hz), 8.22 (1H, bd, J = 1.5 Hz), 8.64 (1H, dd, J = 1.3, 4.6 Hz), 8.68 (1H, d, J = 1.3 Hz).

#### 製造例 27

(3-フルオロ-1-オキシピリジン-4-イル)-(ナフタレン-2-イル)-メタノン

(3-フルオロピリジン-4-イル)-ナフタレン-2-イル-メタノン 1.5 g を製造例 4 に従い、標記化合物 1.3 g を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60 (1H, dd,  $J = 6.8, 7.8$  Hz), 7.61 (1H, dt,  $J = 1.5, 7.5$  Hz), 7.68 (1H, dt,  $J = 1.5, 7.5$  Hz), 7.93 (1H, bd,  $J = 7.5$  Hz), 7.95 (1H, bd,  $J = 7.5$  Hz), 7.97 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.17 (1H, ddd,  $J = 0.6, 1.8, 6.8$  Hz), 8.25 (1H, dd,  $J = 1.8, 5.0$  Hz), 8.26 (1H, s).

#### 製造例 28

(2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル) - (ナフタレン-2-イル) -  
メタノン

製造例 27 で得られる (3-フルオロ-1-オキシピリジン-4-イル) - (ナフタレン-2-イル) - メタノン 1.4 g のオキシ塩化リン 10 ml 溶液を窒素雰囲気下 80℃ で 1.5 時間加熱した。反応液を室温に戻し、過剰なオキシ塩化リンを減圧下留去して得られる残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:  $n$ -ヘキサン = 19:1) で精製分離し、無色針状結晶として標記化合物 680 mg、無色針状結晶として下記製造例 29 記載の (2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-イル) - ナフタレン-2-イル - メタノン 550 mg をそれぞれ得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.50 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz), 7.60 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.68 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.93 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 8.21 (1H, bs), 8.45 (1H, s).

#### 製造例 29

(2-クロロ-3-フルオロピリジン-4-イル) - (ナフタレン-2-イル) -  
メタノン

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 (1H, t,  $J = 4.6$  Hz), 7.60 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.68 (1H, t,  $J = 7.5$  Hz), 7.93 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J = 7.5$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 8.21 (1H, bs), 8.41 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz).

#### 製造例 30

2-ベンジル-5-フェニル-2*H*-ピラゾール-3-イルアミン

$\alpha$ -シアノアセトフェノン 2.9 g およびベンジルヒドラジン二塩酸塩 3.9 g

をエタノール 50 ml に懸濁した。反応液に室温でトリエチルアミン 6.0 ml を加え、加熱還流を 4 時間した。減圧下溶媒を留去し、残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン=1:4）で精製分離し、標記化合物 4.1 g を黄色針状粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.40 (2H, bs), 5.28 (2H, s), 5.92 (1H, s), 7.22 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.28 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.32-7.37 (2H, m), 7.38 (2H, t, J = 8.0 Hz), 7.77 (2H, d, J = 8.0 Hz).

### 製造例 3 1.

1-ベンジル-3-フェニル-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピリジン-5-カルボニトリル

2-シアノ-3, 3-ジメトキシ-1-プロペノレート ナトリウム 1.65 g をメタノール 30 ml に懸濁し、反応液に室温で製造例 3 0 で得られた 2-ベンジル-5-フェニル-2*H*-ピラゾール-3-イルアミン 2.5 g、濃塩酸 1.5 ml を順次加え、3 時間加熱還流した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン=1:9）で精製分離し、標記化合物 0.8 g を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.78 (2H, s), 7.28-7.37 (3H, m), 7.43 (2H, bd, J = 7.2 Hz), 7.47 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.54 (2H, t, J = 7.2 Hz), 7.91 (2H, bd, J = 7.2 Hz), 8.66 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.78 (1H, d, J = 1.9 Hz).

### 製造例 3 2

1-ベンジル-3-フェニル-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピリジン-5-カルボン酸

実施例 7 と同様な方法で 1-ベンジル-3-フェニル-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピリジン-5-カルボニトリル 600 mg を原料として、標記化合物 500 mg を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 5.78 (2H, s), 7.24-7.30 (5H, m), 7.47 (1H, t,

J = 8.6 Hz), 7.56 (2H, t, J = 8.6 Hz), 8.01 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.97 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.12 (1H, d, J = 2.0 Hz).

### 製造例 3 3

1-ベンジル-3-フェニル-1*H*-ピラゾロ [3, 4-*b*] ピリジン-5-カルボン酸・メチルエステル

実施例 3 2 で得られる 1-ベンジル-3-フェニル-1*H*-ピラゾロ [3, 4-*b*] ピリジン-5-カルボン酸 100 mg を *N,N*-ジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、炭酸カリウム 60 mg、ヨウ化メチル 30  $\mu$ l を加え一昼夜室温で攪拌した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、ジイソプロピルエーテルで結晶化し標記化合物 100 mg を淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  4.00 (3H, s), 5.80 (2H, s), 7.25-7.34 (3H, m), 7.41-7.48 (3H, m), 7.53 (2H, t, J = 7.6 Hz), 7.98 (2H, d, J = 7.6 Hz), 9.01 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.22 (1H, d, J = 1.8 Hz).

### 実施例 3 4

3-フェニル-1*H*-ピラゾロ [3, 4-*b*] ピリジン-5-カルボン酸

製造例 3 3 で得られた 1-ベンジル-3-フェニル-1*H*-ピラゾロ [3, 4-*b*] ピリジン-5-カルボン酸 100 mg を硫酸 2 ml、酢酸 4 ml、水 2 ml の混合溶媒に溶解し、氷冷下でクロム酸 300 mg を加えた。反応液を 70°C で 1 時間加熱し、反応液を室温に戻し、炭酸水素ナトリウムを加え酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を留去後、残渣にジイソプロピルエーテルを加えてろ過し、標記化合物 60 mg を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  7.46 (1H, t, J = 7.6 Hz), 7.56 (2H, t, J = 7.6 Hz), 8.02 (2H, d, J = 7.6 Hz), 8.94 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.06 (1H, d, J = 2.0 Hz), 13.20-13.35 (1H, bs), 14.18 (1H, s).

### 製造例 3 5

3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ [4, 3-*b*] ピリジン

製造例 3 で製造した 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1*H*-ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン 220 mg を製造例 22 に従い、表記化合物 460 mg を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.64 (1H, dd, J = 1.8, 8.7 Hz), 6.93 (1H, dd, J = 4.6, 8.7 Hz), 7.02 (1H, dt, J = 2.5, 8.0 Hz), 7.21-7.26 (6H, m), 7.27-7.33 (9H, m), 7.40 (1H, dt, J = 6.4, 8.0 Hz), 8.19 (1H, dd, J = 2.5, 10.3 Hz), 8.31 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.57 (1H, dd, J = 1.8, 4.6 Hz).

#### 製造例 36

3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1*H*-ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 4 - オキシド

製造例 4 と同様な方法で 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1*H*-ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン 480 mg から、表記化合物 250 mg を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.36 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 6.2, 8.8 Hz), 7.17-7.24 (6H, m), 7.29-7.39 (10H, m), 7.42 (1H, dt, J = 6.2, 8.2 Hz), 7.79 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.91 (1H, bd, J = 11.3 Hz), 8.13 (1H, d, J = 6.2 Hz).

#### 製造例 37

3 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - クロロ - 1 - トリチル - 1*H*-ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン

製造例 28 と同様な方法で、3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1*H*-ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 4 - オキシド 100 mg をトルエン中でオキシ塩化リンを作用し、下記の実施例 38 記載の 3 - (3 - フルオロフェニル) - 5 - クロロ - 1*H*-ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン 30 mg の無色粉末とともに、粗製の表記化合物 60 mg を無色粉末としてそれぞれ得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.54 (1H, d, J = 8.9 Hz), 6.92 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.03 (1H, dt, J = 2.5, 8.1 Hz), 7.17-7.23 (6H, m), 7.24-7.35 (9H, m), 7.40 (1H, dt, J = 6.0, 8.1 Hz), 8.10 (1H, ddd, J = 1.9, 2.5, 10.7 Hz), 8.25 (1H, bd, J = 8.1 Hz).

#### 実施例 38

3- (3-フルオロフェニル) - 5-クロロ- 1*H*-ピラゾロ [4, 3-*b*] ピリジン

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.11 (1H, ddt, *J* = 1.2, 2.8, 8.0 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.48 (1H, dt, *J* = 6.0, 8.0 Hz), 7.82 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.20 (1H, ddd, *J* = 1.5, 2.8, 10.4 Hz), 8.31 (1H, bd, *J* = 8.0 Hz), 10.20-10.40 (1H, bs).

#### 実施例 39

1- [3- (3-フルオロフェニル) - 1*H*-ピラゾロ [4, 3-*b*] ピリジン 5-イル] エタノン

製造例 37 で得られた粗製の 3- (3-フルオロフェニル) - 5-クロロ- 1-トリチル- 1*H*-ピラゾロ [4, 3-*b*] ピリジン 50 mg、トリブチル (1-エトキシビニル) 錫 35 μl を *N,N*-ジメチルホルムアミド 2 ml に溶解し、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 10 mg を加え、100℃で15分加熱した。反応終了後、反応液に水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を THF 10 ml - 水 1 ml の混合溶媒に溶解し、5*N*塩酸 0.5 ml を加え 90℃で10分加熱した。反応終了後、反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣をジクロロメタン 3 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 0.5 ml を加え室温で5分間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 3 : 7) で精製分離し、無色粉末として標記化合物 7 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.78 (3H, s), 7.27 (1H, dt, *J* = 2.6, 7.9 Hz), 7.61 (1H, dt, *J* = 6.3, 7.9 Hz), 8.04 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 8.20 (1H, d, *J* = 8.9 Hz), 8.33 (1H, ddd, *J* = 1.3, 2.6, 10.4 Hz), 8.40 (1H, bd, *J* = 7.9 Hz), 13.82-13.96 (1H, bs).

#### 製造例 40

[3- (3-フルオロフェニル) - 1-トリチル- 1*H*-ピラゾロ [4, 3-*b*] ピリジン-5-イル] アセテート



製造例 36 で得られる 3- (3-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-ピラゾロ [4, 3-*b*] ピリジン-4-オキシド 50 mg を無水酢酸 2 ml に懸濁し、反応液を 80℃ で 15 分加熱した。反応液を室温に戻し、過剰な無水酢酸を減圧下留去して得られる残渣に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 3 : 17) に付し、標記化合物と分離困難な下記製造例 41 記載の [3- (3-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-ピラゾロ [4, 3-*b*] ピリジン-6-イル] アセテートとの混合物を無色粉末として、生成比約 6 : 4、収量 62 mg で得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.38 (3H, s), 6.65 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 6.71 (1H, d, *J* = 9.1 Hz), 7.02 (1H, dt, *J* = 2.7, 8.0 Hz), 7.20-7.28 (6H, m), 7.28-7.34 (9H, m), 7.38 (1H, dt, *J* = 5.8, 8.0 Hz), 8.10 (1H, ddd, *J* = 1.8, 2.7, 10.7 Hz), 8.19 (1H, bd, *J* = 8.0 Hz).

#### 製造例 41

[3- (3-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-ピラゾロ [4, 3-*b*] ピリジン-6-イル] アセテート

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.23 (3H, s), 6.38 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 7.03 (1H, dt, *J* = 2.7, 8.0 Hz), 7.20-7.28 (6H, m), 7.28-7.34 (9H, m), 7.40 (1H, dt, *J* = 5.8, 8.0 Hz), 8.14 (1H, ddd, *J* = 1.8, 2.7, 10.7 Hz), 8.26 (1H, bd, *J* = 8.0 Hz), 8.36 (1H, d, *J* = 2.0 Hz).

#### 実施例 42

3- (3-フルオロフェニル) -1*H*-ピラゾロ [4, 3-*b*] ピリジン-5-オール

製造例 40 で得られる [3- (3-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-ピラゾロ [4, 3-*b*] ピリジン-5-イル] アセテートと [3- (3-フルオロフェニル) -1-トリチル-1*H*-ピラゾロ [4, 3-*b*] ピリジン-6-イル] アセテートの混合物 62 mg を、製造例 16 に準じた方法で処理し、シリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン＝1：1～1：0）で精製分離し、高極性成分である標記化合物10mgを無色粉末として、さらに、下記実施例43に記載の低極性成分である[3-（3-フルオロフェニル）-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-6-イル] アセテート10mgを無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 6.60 (1H, d, *J* = 9.6 Hz), 7.15 (1H, dt, *J* = 2.6, 8.0 Hz), 7.52 (1H, dt, *J* = 5.9, 8.0 Hz), 7.56 (1H, bd, *J* = 10.4 Hz), 7.62 (1H, bd, *J* = 8.0 Hz), 7.88 (1H, d, *J* = 9.6 Hz).

#### 実施例43

[3-（3-フルオロフェニル）-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-6-イル] アセテート

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2.38 (3H, s), 7.12 (1H, dt, *J* = 2.7, 8.4 Hz), 7.49 (1H, dt, *J* = 6.1, 8.4 Hz), 7.80 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 8.21 (1H, ddd, *J* = 1.6, 2.7, 10.4 Hz), 8.27 (1H, dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz), 8.42 (1H, d, *J* = 2.1 Hz).

#### 実施例44

実施例34で得られた3-フェニル-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピリジン-5-カルボン酸300mgを*N*, *N*-ジメチルホルムアミド溶液5mlに溶解し0.5mlずつ10本の試験管に分注した。各々の試験管に種々の1規定アミンの*N*, *N*-ジメチルホルムアミド溶液130μl、1規定の1-ヒドロキシベンズトリアゾールの*N*, *N*-ジメチルホルムアミド溶液130μl、1-エチル-3-（3-ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩48mg、ジイソプロピルエチルアミン90μlを順次加え、ソニケーションを10分間施した後、一昼夜静置した。各々の反応液をLC-MS [展開溶媒；0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル溶液；0.1%トリフルオロ酢酸含有水溶液＝1：99～100：0/20分サイクル、流速；20ml/分；YMC Combiprep ODS-AM, 20mmΦ×50mm (Long)] により分離精製し、窒素を吹き付け、溶媒を除去して被験化合物を得た。

#### 実施例45

3-フェニル-1*H*-ピラゾロ [3, 4-*b*] ピリジン-5-カルボン酸 シクロ  
プロピルアミド

MS (ESI) *m/z* 279  $MH^+$

実施例 4 6

3-フェニル-1*H*-ピラゾロ [3, 4-*b*] ピリジン-5-カルボン酸 (ピリ  
ジン-2-イルメチル) -アミド

MS (ESI) *m/z* 330  $MH^+$

実施例 4 7

3-フェニル-1*H*-ピラゾロ [3, 4-*b*] ピリジン-5-カルボン酸 (テト  
ラヒドロフラン-2-イルメチル) -アミド

MS (ESI) *m/z* 323  $MH^+$

実施例 4 8

3-フェニル-1*H*-ピラゾロ [3, 4-*b*] ピリジン-5-カルボン酸 (フラ  
ン-2-イルメチル) -アミド

MS (ESI) *m/z* 319  $MH^+$

実施例 4 9

3-フェニル-1*H*-ピラゾロ [3, 4-*b*] ピリジン-5-カルボン酸 (1-  
メトキシメチル-プロピル) -アミド

MS (ESI) *m/z* 325  $MH^+$

実施例 5 0

3-フェニル-1*H*-ピラゾロ [3, 4-*b*] ピリジン-5-カルボン酸 (2-  
アセチルアミノ-エチル) -アミド

MS (ESI) *m/z* 324  $MH^+$

実施例 5 1

3-フェニル-1*H*-ピラゾロ [3, 4-*b*] ピリジン-5-カルボン酸 (2-  
メチルスルファニル-エチル) -アミド

MS (ESI) *m/z* 313  $MH^+$

実施例 5 2

3-フェニル-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピリジン-5-カルボン酸 (1-ヒドロキシメチル-3-メチルスルファニル-プロピル)-アミド

MS (ESI) *m/z* 357  $MH^+$

#### 実施例 5 3

3-フェニル-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピリジン-5-カルボン酸 (1-アザ-ビスクロ[2. 2. 2]オクト-3-イル)-アミド

MS (ESI) *m/z* 348  $MH^+$

#### 実施例 5 4

3-フェニル-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピリジン-5-カルボン酸 (*trans*-4-ヒドロキシシクロヘキシル)-アミド

MS (ESI) *m/z* 337  $MH^+$

#### 実施例 5 5

実施例 7 で得られた 3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-カルボン酸を、実施例 4 4 と同様に種々のアミンと縮合し以下の被験化合物を得た。

#### 実施例 5 6

3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI) *m/z* 297  $MH^+$

#### 実施例 5 7

3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI) *m/z* 337  $MH^+$

#### 実施例 5 8

3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-カルボン酸 (テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI) *m/z* 340  $MH^+$

#### 実施例 5 9

3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-カルボン酸 (2-アセチルアミノエチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  342  $MH^+$

#### 実施例 6 0

3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-カルボン酸 (ピリジン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  348  $MH^+$

#### 実施例 6 1

3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-カルボン酸 (1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  343  $MH^+$

#### 実施例 6 2

3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-カルボン酸 (1-メトキシメチルプロピル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  343  $MH^+$

#### 実施例 6 3

実施例 1 7 で得られた 3-(ナフタレン-2-イル)-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-カルボン酸を、実施例 4 4 と同様に種々のアミンと縮合し以下の被験化合物を得た。

#### 実施例 6 4

3-(ナフタレン-2-イル)-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  329  $MH^+$

#### 実施例 6 5

3-(ナフタレン-2-イル)-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  369  $MH^+$

#### 実施例 6 6

3 - (ナフタレン-2-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸 (テトラヒドロフラン-2-イルメチル) - アミド

MS (ESI) m/z 373 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 6 7

3 - (ナフタレン-2-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸 (2-アセチルアミノエチル) - アミド

MS (ESI) m/z 374 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 6 8

3 - (ナフタレン-2-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸 (ピリジン-2-イルメチル) - アミド

MS (ESI) m/z 380 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 6 9

3 - (ナフタレン-2-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸 (1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル) - アミド

MS (ESI) m/z 375 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 7 0

3 - (ナフタレン-2-イル) - 1H-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-カルボン酸 (1-メトキシメチルプロピル) - アミド

MS (ESI) m/z 375 MH<sup>+</sup>

#### 製造例 7 1

5-フルオロ-4-(ナフタレン-2-カルボニル)ピリジン-2-カルボニトリル

製造例 2 7 により得られた (3-フルオロ-1-オキシピリジン-4-イル) ナフタレン-2-イル-メタノン 300 mg のアセトニトリル 3 ml 溶液に室温でトリメチルシリルシアニド 0.30 ml、ジメチルカルバミルクロリド 0.51 ml を加えて、1 日加熱還流した。水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: n-ヘキサン = 1 : 3) で精製分離

し、標記化合物 11 mg を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60 (1H, ddd,  $J = 0.8, 7.2, 8.0$  Hz), 7.68 (1H, ddd,  $J = 0.8, 7.2, 8.0$  Hz), 7.88-8.00 (5H, m), 8.15 (1H, s), 8.75 (1H, s).

#### 製造例 7 2

3-フルオロ-4-(ナフタレン-2-カルボニル)ピリジン-2-カルボニトリル

(3-フルオロ-1-オキシピリジン-4-イル)ナフタレン-2-イル-メタノン 300 mg より製造例 7 1 の方法で、標記化合物 230 mg を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.60 (1H, ddd,  $J = 0.8, 7.2, 8.0$  Hz), 7.68 (1H, ddd,  $J = 0.8, 7.2, 8.0$  Hz), 7.71 (1H, t,  $J = 4.8$  Hz), 7.91 (1H, s), 7.93 (1H, d,  $J = 0.8$  Hz), 7.95 (1H, dd,  $J = 1.6, 8.0$  Hz), 7.98 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.88-8.00 (5H, m), 8.15 (1H, s), 8.73 (1H, dd, 0.8, 4.8 Hz).

#### 実施例 7 3

5-クロロ-3-(ナフタレン-2-イル)-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*c*]ピリジン

製造例 2 8 により得られた (2-クロロ-5-フルオロピリジン-4-イル)-(ナフタレン-2-イル)-メタノン 500 mg のピリジン 5 ml 溶液に室温でヒドラジン-水和物 0.26 ml を加えて、1 日加熱還流した。減圧下濃縮し、析出した結晶を水、酢酸エチルで順次洗浄し、標記化合物 350 mg を淡黄色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  7.54 (1H, td,  $J = 1.6, 7.2$  Hz), 7.57 (1H, td,  $J = 1.6, 7.2$  Hz), 7.95 (1H, dd,  $J = 1.6, 8.4$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.17 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.20 (1H, dd,  $J = 1.6, 8.4$  Hz), 8.42 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 8.61 (1H, s), 8.95 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz).

#### 製造例 7 4

5-クロロ-3-(ナフタレン-2-イル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*c*]ピリジン

製造例 7 3 により得られた 5-クロロ-3-(ナフタレン-2-イル)-1-*H*-ピラゾロ [3, 4-*c*] ピリジン 320 mg の *N,N*-ジメチルホルムアミド 3 ml 溶液に室温で水素化ナトリウム 55 mg を加えて、同温で 15 分間攪拌した。同温で塩化トリチル 335 mg を加えて、同温で 1 時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで希釈した。酢酸エチル懸濁液を飽和塩化アンモニウム水溶液で 2 回、水で 1 回洗浄した後、結晶を濾取した。結晶を酢酸エチルで洗浄し、標記化合物 335 mg を無色結晶物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*D*<sub>6</sub>) δ 7.24-7.41 (15H, m), 7.48 (1H, s), 7.51-7.59 (2H, m), 7.92 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 7.96 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.99 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.15 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 8.46 (1H, s), 8.57 (1H, s).

#### 実施例 7 5

3-(ナフタレン-2-イル)-1-*H*-ピラゾロ [3, 4-*c*] ピリジン-5-カルボニトリル

製造例 7 1 により得られた 5-フルオロ-4-(ナフタレン-2-カルボニル)ピリジン-2-カルボニトリル 11 mg より製造例 3 の方法で、標記化合物 9 mg を無色結晶物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.51-7.58 (2H, m), 7.90-7.93 (1H, m), 8.02 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 8.04-8.07 (1H, m), 8.15 (1H, dd, *J* = 1.6, 8.4 Hz), 8.51 (1H, s), 8.79 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 9.12 (1H, d, *J* = 1.6 Hz).

#### 製造例 7 6

(2-クロロチオフェン-3-イル) ナフタレン-2-イルメタノール

窒素雰囲気下、1.57 M *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 3.2 ml のジエチルエーテル 7 ml 溶液に -78℃ で 3-ブロモ-2-クロロチオフェン 1.00 g のジエチルエーテル 8 ml 溶液を加え、同温で 1 時間攪拌した。同温で 2-ナフトアルデヒド 0.87 g を加え、室温まで昇温しながら 3 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 20 ~ 1 : 5) で



精製分離し、標記化合物 1. 18 g を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.19 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 6.95 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz), 7.05 (1H, dd,  $J = 0.4, 6.0$  Hz), 7.43-7.50 (3H, m), 7.78-7.85 (3H, m), 7.91 (1H, d,  $J = 0.4$  Hz).

#### 製造例 7 7

(2-クロロチオフェン-3-イル) - (ナフタレン-2-イル) - メタノン

(2-クロロチオフェン-3-イル) - (ナフタレン-2-イル) - メタノール  
1. 18 g のトルエン 12 ml 溶液に室温で活性化二酸化マンガン 1. 12 g を加え、50℃で1日攪拌した後、二酸化マンガンを手漉し濾去した。溶媒を留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン = 1 : 50）で精製分離し、標記化合物 0. 61 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.18 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz), 7.55 (1H, ddd,  $J = 1.6, 7.2, 8.0$  Hz), 7.61 (1H, ddd,  $J = 1.6, 7.2, 8.0$  Hz), 7.88-7.95 (3H, m), 7.96 (1H, dd,  $J = 1.6, 8.0$  Hz), 8.28 (1H, d,  $J = 0.8$  Hz).

#### 実施例 7 8

3 - (ナフタレン-2-イル) - 1 *H*-チエノ [2, 3-*c*] ピラゾール

(2-クロロチオフェン-3-イル) - (ナフタレン-2-イル) - メタノン 0. 61 g のエタノール 6 ml 溶液に室温でヒドラジン-水和物 0. 12 ml を加え、2日加熱還流した。酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン = 1 : 30 ~ 1 : 5）で精製分離し、標記化合物 32 mg を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  7.37 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 7.51 (1H, td,  $J = 1.6, 8.0$  Hz), 7.55 (1H, td,  $J = 1.6, 8.0$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 7.92 (1H, dd,  $J = 1.6, 8.0$  Hz), 7.98-8.09 (3H, m), 8.42 (1H, s).

#### 製造例 7 9

1, 5-ジブロモ-2, 4-ジフルオロベンゼン

氷冷下、1-ブロモ-2, 4-ジフルオロベンゼン 25. 35 g の濃硫酸 100

ml 溶液に、*N*-ブロモスクシンイミド 25.7 g を加え、同温で 30 分間、室温で 2 日間攪拌した。氷冷後、反応液に氷を加え、ジエチルエーテル 300 ml で抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン) で精製分離し、標記化合物 34.6 g を、無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.99 (1H, t,  $J = 8.4$  Hz), 7.77 (1H, t,  $J = 6.8$  Hz)

#### 製造例 80

##### 5-ブロモ-2, 4-ジフルオロベンズアルデヒド

窒素雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$  下に、製造例 79 で得られた 1, 5-ジブロモ-2, 4-ジフルオロベンゼン 34.0 g のジエチルエーテル 250 ml 溶液に、1.58 M *n*-ブチルリチウムの *n*-ヘキサン溶液 83 ml を加え、同温で 30 分間攪拌した。反応液に、*N,N*-ジメチルホルムアミド 12 ml を滴下した後、同温で 30 分間攪拌した。反応液に、氷酢酸 20 ml、水 300 ml を順次加え、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を、0.2 規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン：酢酸エチル = 49 : 1) で精製分離し、標記化合物 21.4 g を、淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.03 (1H, dd,  $J = 8.0, 9.6$  Hz), 8.11 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 10.24 (1H, s)

#### 製造例 81

##### 2, 4-ジフルオロ-5-ホルミルベンゾニトリル

製造例 80 で得られた 5-ブロモ-2, 4-ジフルオロベンズアルデヒド 21.4 g の *N*-メチル-2-ピロリドン 120 ml 溶液に、シアン化銅 (I) 10.1 g を加え  $175^\circ\text{C}$  で 4 時間攪拌した。放冷後、反応液に水、ジエチルエーテルを加え不溶物をセライト濾去した。有機層を水 (3 回)、飽和食塩水で順次洗浄後、無

水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）で精製分離し、標記化合物 9.87 g を、淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.14 (1H, dd,  $J = 8.4, 9.6$  Hz), 8.25 (1H t,  $J = 7.2$  Hz), 10.27 (1H, s)

#### 製造例 8 2

6-フルオロ-1 *H*-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例 8 1 で得られた 2, 4-ジフルオロ-5-ホルミル-ベンゾニトリル 2.50 g をピリジン 15 ml に溶解し、ヒドラジン-水和物 4.0 ml を加え室温で 2 時間攪拌した。ピリジンを減圧下に留去後、残渣を酢酸エチル 200 ml およびテトラヒドロフラン 40 ml に溶解し、1 規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を、シリカゲルパッド（4 cm 径 X 3 cm）に通した後、溶媒を減圧下に留去して標記化合物 1.63 g を、山吹色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  7.66 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 8.28 (1H, s), 8.51 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz), 13.68 (1H, s)

#### 製造例 8 3

3-ブロモ-6-フルオロ-1-トリチル-1 *H*-インダゾール-5-カルボニトリル

室温下、製造例 8 2 で得られた 6-フルオロ-1 *H*-インダゾール-5-カルボニトリル 1.25 g の *N,N*-ジメチルホルムアミド 12 ml 溶液に、*N*-ブロモスクシンイミド 1.52 g を加え、同温で 1 晩攪拌した。反応液を酢酸エチル 120 ml に加え、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水（2 回）、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、得られた残渣を *N,N*-ジメチルホルムアミド 15 ml に溶解した。氷冷下に、トリチルクロリド 2.16 g、60% 水素化ナトリウム 310 mg を順次加え、同温で 10 分間さらに室温で 20 分間攪拌した。反応液に氷を加えた後、酢酸エチル 120 ml で抽出した。有機層を、水（2 回）、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウム

で乾燥した。有機層を、シリカゲルパッド（4 cm 径 X 3 cm）に通した後、溶媒を減圧下に留去して得られた粗結晶を、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより再結晶し、標記化合物 1. 55 g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  6.17 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 7.13 - 7.22 (6H, m), 7.32 - 7.42 (9H, m), 8.44 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz)

#### 製造例 8 4

##### 2, 4-ジフルオロ-3-ホルミル-ベンゾニトリル

窒素雰囲気下、氷冷下に *N,N*-ジイソプロピルアミン 11.1 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液に 1.6 M *n*-ブチルリチウムの *n*-ヘキサン溶液 66 ml を加え、同温で 20 分間攪拌した。-78℃ に冷却後、2, 4-ジフルオロベンゾニトリル 13.9 g のテトラヒドロフラン 15 ml 溶液を滴下した。同温で 10 分間攪拌した後、*N,N*-ジメチルホルムアミド 8.6 ml を滴下し、同温で 15 分間攪拌した。反応液に、氷酢酸 20 ml を加えた後、水 200 ml を加え、ジエチルエーテルで二回抽出した。有機層を、0.2 規定塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、得られた粗結晶を、ジエチルエーテル-*n*-ヘキサンでトリチュレーションし、標記化合物 8.61 g を山吹色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  7.53 (1H, t,  $J = 8.8$  Hz), 8.33 (1H, ddd,  $J = 6.0, 7.2, 8.8$  Hz), 10.17 (1H, s)

#### 製造例 8 5

##### 4-フルオロ-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例 8 4 で得られた 2, 4-ジフルオロ-3-ホルミル-ベンゾニトリル 8.55 g をテトラヒドロフラン 40 ml およびメタノール 40 ml に溶解し、ヒドラジン-水和物 5.1 ml を加え室温で 3 日間攪、50℃ で 3 時間、70℃ で 3 時間攪拌した。反応液に氷水 150 ml を加え、酢酸エチル 300 ml およびテトラヒドロフラン 100 ml を加え、不要物を濾去した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：トルエン = 1 : 9 - 1 : 4）で

精製分離し、標記化合物 509 mg を、山吹色結晶として得た。さらに、不純物との混合部分をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン＝1：4－1：0）で再度精製し、標記化合物 1.80 g を山吹色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  7.58 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.70 (1H, dd,  $J = 6.0, 8.8$  Hz), 8.45 (1H, s), 13.94 (1H, s)

#### 製造例 8 6

4-フルオロ-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

製造例 8 5 で得られた 4-フルオロ-1 *H*-インダゾール-5-カルボニトリル 1.65 g に氷酢酸 8 ml、水 8 ml、濃硫酸 16 ml を加え 110℃ で 4 時間攪拌した。放冷後、氷水 150 ml を加え、析出したカルボン酸を濾取した。氷冷下、得られたカルボン酸の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド 12 ml - テトラヒドロフラン 40 ml 溶液に、過剰のジアゾメタンのジエチルエーテル溶液を加え、同温で 45 分間攪拌した。溶媒を減圧下に留去後、残渣を酢酸エチル 100 ml に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 1.98 g を山吹色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  3.87 (3H, s), 7.45 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J = 6.8, 8.8$  Hz), 8.36 (1H, s), 13.70 (1H, s)

#### 製造例 8 7

3-ブロモ-4-フルオロ-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

室温下、製造例 8 6 で得られた 4-フルオロ-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 2.2 g の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド 20 ml 溶液に、*N*-ブロモスクシンイミド 2.12 g を加え、同温で 1 時間攪拌した。溶媒を留去後、残渣に酢酸エチル 120 ml を加え、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 3.0 g を山吹色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  3.88 (3H, s), 7.48 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.85

(1H, dd,  $J = 6.4, 8.8$  Hz), 14.00 (1H, s)

#### 製造例 88

3-ブロモ-4-フルオロ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

氷冷下、製造例 87 で得られた 3-ブロモ-4-フルオロ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 2.99 g のテトラヒドロフラン 30 ml 溶液に、60%水素化ナトリウム 526 mg を加え 25 分間攪拌した後、トリチルクロリド 3.21 g を加え、同温で 15 分間、さらに室温で 45 分間攪拌した。反応液を再び氷冷し、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチル 100 ml で抽出した。有機層を、水 (2 回)、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1:9) で精製分離し、得られた粗結晶をジイソプロピルエーテルより再結晶し、標記化合物 1.73 g を白色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  3.83 (3H, s), 6.30 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.12 - 7.20 (6H, m), 7.30 - 7.40 (9H, m), 7.55 (1H, dd,  $J = 6.8, 8.8$  Hz)

#### 製造例 89

1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシベンゼン

2-ブロモ-5-フルオロフェノール 10 g を *N,N*-ジメチルホルムアミド 105 ml に溶解し、氷冷下に炭酸カリウム 10.9 g とヨードメタン 4.9 ml を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 9.75 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.88 (3H, s), 6.59 (1H, td,  $J = 8.4, 2.8$  Hz), 6.65 (1H, dd,  $J = 10.4, 2.8$  Hz), 7.47 (1H, dd,  $J = 8.4, 6.0$  Hz)

#### 製造例 90

5-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド

製造例 89 で得られた 1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシベンゼン 8.4

gをジクロロメタン200mlに溶解し、窒素雰囲気下0℃で四塩化チタン21mlとジクロロメチルメチルエーテル5.6mlを加えて、室温で4時間30分撹拌した。反応液を氷水にゆっくりと注ぎ入れ、ジエチルエーテルで2回抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、標記化合物9.44gを白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.97 (3H, s), 6.67 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 10.15 (1H, s)

#### 製造例 9 1

4-フルオロ-5-ホルミル-2-メトキシベンゾニトリル

製造例90で得られた5-ブロモ-2-フルオロ-4-メトキシベンズアルデヒド5.33gを1-メチル-2-ピロリドン73mlに溶解し、シアン化銅2.46gを加え、180℃で5時間30分撹拌した。放冷後、反応液に水とジエチルエーテルを加え、不溶物をセライト濾去した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離し、標記化合物0.983gを淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.03 (3H, s), 6.76 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 10.17 (1H, s)

#### 製造例 9 2

6-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例91で得られた4-フルオロ-5-ホルミル-2-メトキシベンゾニトリル0.983gをピリジン15mlに溶解し、ヒドラジン-水和物2.66mlを加えた。50℃で2時間撹拌後水を加え、酢酸エチルで2度抽出した。得られた有機層を1N塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物0.915gを淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.99 (3H, s), 7.10 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.15 (1H, s)

#### 製造例 9 3

3-ブロモ-6-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例 9 2 で得られた 6-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 0.915 g の *N,N*-ジメチルホルムアミド 7.5 ml 溶液に、室温下で *N*-ブロモスクシンイミド 0.986 g を加え、同温で 1 時間 30 分攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 1.2 g を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.00 (3H, s), 7.10 (1H, s), 7.97 (1H, s)

## 製造例 9 4

3-ブロモ-6-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例 9 3 で得られた 3-ブロモ-6-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 1.2 g の *N,N*-ジメチルホルムアミド 50 ml 溶液に、氷冷下に水素化ナトリウム 171 mg、トリフェニルメタンクロリド 1.6 g を加え、同温で 1 時間 30 分攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 2.41 g を茶色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.36 (3H, s), 5.60 (1H, s), 7.14 - 7.17 (5H, m), 7.24 - 7.32 (10H, m), 7.81 (1H, s)

## 製造例 9 5

## 4-フルオロ-2-メトキシベンゾニトリル

製造例 8 9 で得られた 1-ブロモ-4-フルオロ-2-メトキシベンゼン 15 g を 1-メチル-2-ピロリドン 150 ml に溶解し、シアン化銅 (I) 9.9 g を加え、180℃で 5 時間攪拌した。放冷後、反応液を 14% アンモニア水溶液 500 ml に注ぎ入れ、45 分間攪拌した後、ジエチルエーテル 150 ml を加えて更に 10 分間攪拌した。不溶物をセライト濾去後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を希アンモニア水、5N 塩酸、水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 10.1 g を白色結晶として得た。



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.93 (3H, s), 6.67 - 6.74 (2H, m), 7.54 (1H, dd,  $J = 6.0, 8.4$  Hz)

#### 製造例 9 6

##### 4-フルオロ-3-ホルミル-2-メトキシベンゾニトリル

窒素雰囲気下、 $-78^\circ\text{C}$ で $N, N$ -ジイソプロピルアミン10.7 gのテトラヒドロフラン150 ml溶液に2.66 M  $n$ -ブチルリチウムの $n$ -ヘキサン溶液40 mlを加え、同温で1時間15分攪拌後、製造例95によって得られる4-フルオロ-2-メトキシベンゾニトリル14.5 gのテトラヒドロフラン50 ml溶液を滴下した。同温で2時間攪拌した後、 $N$ -ホルミルピペリジン11.94 gを加えた。同温で40分攪拌後、同温で酢酸20 mlを加え、室温で水を加え、ジエチルエーテルで3回抽出した。有機層を0.2 N塩酸、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離し、標記化合物6.4 gを淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.22 (3H, s), 6.99 (1H, t,  $J = 8.8$  Hz), 7.78 (1H, dd,  $J = 5.6, 8.8$  Hz), 10.34 (1H, s).

#### 製造例 9 7

##### 4-メトキシ-1 $H$ -インダソール-5-カルボニトリル

製造例92の方法に準じて、4-フルオロ-3-ホルミル-2-メトキシベンゾニトリル6.4 gから、標記化合物6.03 gを黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  4.37 (3H, s), 7.20 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.45 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.57 (1H, s), 13.61 (1H, bs)

#### 製造例 9 8

##### 3-ブロモ-4-メトキシ-1 $H$ -インダソール-5-カルボニトリル

製造例93の方法に準じて、4-メトキシ-1  $H$ -インダソール-5-カルボニトリル72 mgから、標記化合物69 mgを白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  4.15 (3H, s), 7.42 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 13.94 (1H, bs)

## 製造例 9 9

3-ブロモ-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例 9 4 の方法に準じて、3-ブロモ-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 6 9 m g から、標記化合物 1 5 0 m g を茶色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.29 (3H, s), 6.11 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.11 - 7.32 (15H, m)

## 実施例 1 0 0

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例 8 3 で得られた、3-ブロモ-6-フルオロ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 1. 3 5 g の *N,N*-ジメチルホルムアミド 9 m l 溶液に、3-フルオロースチレン 6 8 5 m g、2-(ジ-*tert*-ブチルフォスフィノ) ピフェニル 1 6 7 m g、酢酸パラジウム(II) 6 3 m g、トリエチルアミン 1. 9 5 m l を順次加え、8 0 °C で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、粗カップリング体 2. 7 5 g を得た。得られた粗カップリング体をジクロロメタン 9 m l に懸濁し、トリフルオロ酢酸 3 m l、トリイソプロピルシラン 0. 5 m l を加え、室温で 4 時間攪拌した。反応液を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 1 0 0 m l、酢酸エチル 9 0 m l、テトラヒドロフラン 1 0 m l の攪拌混合溶液に注いだ。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:トルエン=1:19~1:9)で精製分離し、標記化合物 6 4 5 m g を、山吹色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>-OD) δ 7.08 (1H, dt, J = 2.0, 8.4 Hz), 7.44 (1H, dt, J = 5.6, 7.6 Hz), 7.48 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.48 - 7.54 (2H, m), 7.56 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 16.4 Hz), 8.71 (1H, d, J = 6.0 Hz)

## 実施例 1 0 1

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-

# インダゾール-5-カルボン酸

実施例 100 で得られた 6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 544 mg の酢酸 2 ml と水 3 ml の懸濁液に、濃硫酸 6 ml を加え、110℃で12時間攪拌した。放冷後、反応液に氷を加え、酢酸エチル 200 ml とテトラヒドロフラン 50 ml の混合溶媒で抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 491 mg を淡褐色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7.12 (1H, dt, *J* = 2.0, 8.4 Hz), 7.41 (1H, d, *J* = 11.2 Hz), 7.42 (1H, dt, *J* = 5.6, 7.6 Hz), 7.53 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.69 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 7.76 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 8.75 (1H, d, *J* = 6.8 Hz), 13.02 (1H, br s), 13.50 (1H, s).

実施例 102-h ~ 107-h の化合物は、以下の合成法で合成した。

実施例 101 で合成した 6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸を、*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶解し、試験管に分注した。それぞれに予め調製した、1.5 当量の種々のアミンの 1 M ジメチルホルムアミド溶液、2 当量の 1-ヒドロキシベンズトリアゾール・一水和物の 1 M ジメチルホルムアミド溶液、および 2 当量の 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (=WSC·HCl) を順次加え、室温で一夜攪拌した。この反応液を、LC-MS [展開溶媒; 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル溶液: 0.1%トリフルオロ酢酸含有水溶液 = 20:80 ~ 80:20、10分サイクル、流速; 30 ml/分、カラム; Wakopak Combi ODS、20 mm Φ x 50 mm (Long)] により精製分離し、実施例化合物を得た。

## 実施例 102

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI) *m/z* 340 MH<sup>+</sup>

## 実施例 103

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  380  $MH^+$

## 実施例 104

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 (テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-アミ  
ド

MS (ESI)  $m/z$  384  $MH^+$

## 実施例 105

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-ヒドロキシメチル-2-メチル  
プロピル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  386  $MH^+$

## 実施例 106

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  391  $MH^+$

## 実施例 107

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-カルバモイル-エチル]-アミ  
ド

MS (ESI)  $m/z$  763  $2M+Na^+$

## 製造例 108

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリ  
チル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

氷冷下、実施例 101 で得られた 6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フル  
オロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 350 mg の *N*,

*N*-ジメチルホルムアミド 6 ml 溶液に、60%水素化ナトリウム 103 mg を加え、30 分間攪拌した後、トリチルクロリド 390 mg を加え、同温で 20 分間、さらに室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチル 80 ml で抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：トルエン＝1：9）で精製分離し、標記化合物 370 mg を、山吹色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 5.95 (1H, d, J = 12.4 Hz), 7.05–7.40 (18H, m), 7.50 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.66 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.68 (1H, d, J = 16.4 Hz), 8.72 (1H, d, J = 7.2 Hz), 13.16 (1H, br s)

#### 製造例 109

{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イル} カルバミック酸 *tert*-ブチルエステル

製造例 108 で得られた 6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 369 mg のトルエン 6 ml 懸濁液に、トリエチルアミン 69 mg、2-メチル-2-プロパノール 0.15 ml、ジフェニル麟酸アジド 187 mg を加え、80℃で 7.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 10 ml を加えた後、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（*n*-ヘキサン：トルエン＝1：1）で精製分離し、標記化合物 102 mg を、白色非結晶粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 1.44 (9H, s), 5.99 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.11 (1H, dt, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.16–7.45 (17H, m), 7.50 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.56 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.63 (1H, d, J = 10.4 Hz), 8.21 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.86 (1H, s)

#### 実施例 110

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-

# インダゾール-5-イルアミン

製造例109で得られた{6-フルオロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル}カルバミック酸 *tert*-ブチルエステル96mgの95%トリフルオロ酢酸1ml溶液を、室温下に1時間20分間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチル20mlで抽出した。有機層を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:トルエン=1:1)で精製分離し、標記化合物28mgを、山吹色非結晶粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 4.92 (2H, s), 7.07 (1H, dt, J = 2.0, 8.0 Hz), 7.22 (1H, d, J = 11.2 Hz), 7.28 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.37 (1H, dt, J = 6.0, 8.0 Hz), 7.45 (1H, d, J = 7.6 Hz), 7.49 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.51 (1H, d, J = 10.4 Hz), 12.86 (1H, s)

実施例111~114の化合物は、以下の合成法で合成した。

実施例110で合成した6-フルオロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イルアミンを、N,N-ジメチルホルムアミドに溶解し、試験管に分注した。それぞれに予め調製した、1.2当量の種々カルボン酸の1Mジメチルホルムアミド溶液、1.6当量の1-ヒドロキシベンズトリアゾール-1-水和物の1Mジメチルホルムアミド溶液、1.6当量の1-エチル-3-(3'-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(=WSC・HCl)を順次加え、室温で3日間攪拌した。この反応液を、LC-MS[展開溶媒; 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル溶液: 0.1%トリフルオロ酢酸含有水溶液=20:80~80:20、10分サイクル、流速; 30ml/分、カラム; Wako Wakopak Combi ODS、20mmΦx50mm(Long)]により精製分離し、実施例化合物を得た。

## 実施例111

シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  340  $MH^+$

実施例 1 1 2

(2*S*)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  383  $MH^+$

実施例 1 1 3

*N*-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-2-(チオフェン-2-イル)-アセタミド

MS (ESI)  $m/z$  396  $MH^+$

実施例 1 1 4

フラン-2-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  366  $MH^+$

実施例 1 1 5

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 アミド

実施例 1 0 0 で得られた 6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 89 mg の酢酸 0.4 ml と水 0.4 ml の懸濁液に、濃硫酸 1.2 ml を加え、110℃で50分間攪拌した。放冷後、氷を加え、酢酸エチル 20 ml とテトラヒドロフラン 10 ml の混合溶媒で抽出した。有機層を、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。有機層を、アルミナパッド(2.5 cm 径 X 2 cm)に通した後、溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 76 mg を淡黄色結晶として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  7.12 (1H, dt,  $J = 2.0, 8.4$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 7.41 (1H, dt,  $J = 6.0, 8.4$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.61 (1H, s), 7.66 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz),

7.74 (1H, s), 8.50 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 13.40 (1H, s)

#### 製造例 116

(6-ブロモ-2,3-ジフルオロフェニル)トリメチルシラン

窒素雰囲気下、*N,N*-ジイソプロピルアミン 18.2 ml のテトラヒドロフラン 200 ml 溶液に 0℃ で 1.57 M *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 66.0 ml を加え、同温で 10 分間攪拌した。−78℃ に冷却後、1-ブロモ-3,4-ジフルオロベンゼン 20.0 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を滴下し、同温で 30 分間攪拌した後、クロロトリメチルシラン 32.9 ml を滴下し、室温にまで徐々に昇温し、1 日間攪拌した。水、酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン) で精製分離し、標記化合物 20.3 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.47 (9H, s), 6.99 (1H, dt,  $J = 9.6, 8.8$  Hz), 7.27 (1H, ddd,  $J = 2.0, 4.0, 8.8$  Hz).

#### 製造例 117

5-ブロモ-2,3-ジフルオロ-4-トリメチルシラニル ベンズアルデヒド

窒素雰囲気下、*N,N*-ジイソプロピルアミン 6.34 ml のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液に 0℃ で 1.57 M *n*-ブチルリチウムのヘキサン溶液 26.4 ml を加え、同温で 10 分間攪拌した。−78℃ に冷却後、(6-ブロモ-2,3-ジフルオロフェニル)トリメチルシラン 10.0 g のテトラヒドロフラン 100 ml 溶液を滴下し、同温で 1 時間攪拌した後、*N,N*-ジメチルホルムアミド 2.92 ml を滴下し、室温にまで徐々に昇温し、3 時間攪拌した。水、酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン) で精製分離し、標記化合物 9.70 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.50 (9H, s), 7.77 (1H, dd,  $J = 4.8, 2.0$  Hz), 10.27 (1H, s).

#### 製造例 118



## 5-ブロモ-2,3-ジフルオロ ベンズアルデヒド

## 5-ブロモ-2,3-ジフルオロ-4-トリメチルシラニル ベンズアルデヒド

18.0 gのN, N-ジメチルホルムアミド20.0 mlおよび水2 ml溶液に室温でフッ化セシウム1.63 gを加えて、同温で1時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和塩化アンモニウム水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物10.26 gを無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.58 (1H, ddd,  $J = 9.2, 6.8, 2.4$  Hz), 7.76 (1H, ddd,  $J = 4.8, 2.4, 2.0$  Hz), 10.27 (1H, s).

## 製造例 119

## 3,4-ジフルオロ-5-ホルミル ベンゾニトリル

5-ブロモ-2,3-ジフルオロ ベンズアルデヒド10.0 gの1-メチル-2-ピロリドン40.0 ml溶液に室温でシアン化銅(I) 4.26 gを加えて170 $^\circ\text{C}$ で8時間攪拌した。酢酸エチル、水を加えて攪拌し、不溶物をセライト濾過した。濾液の有機層を飽和塩化アンモニウム水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン=1:20）で精製分離し、標記化合物2.64 gを無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.72 (1H, ddd,  $J = 9.2, 6.8, 2.0$  Hz), 7.98 (1H, dt,  $J = 5.6, 2.0$  Hz), 10.32 (1H, s).

## 製造例 120

7-フルオロ-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

3,4-ジフルオロ-5-ホルミル ベンゾニトリル2.60 gより、製造例92の方法で、標記化合物2.46 gを淡黄色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  7.68 (1H, dd,  $J = 11.2, 0.8$  Hz), 8.27 (1H, d,  $J = 0.8$  Hz), 8.37 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz).

## 製造例 121

3-ブロモ-7-フルオロ-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

7-フルオロ-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル2. 40 gより、製造例93の方法で、標記化合物2. 91 gを淡赤色結晶物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7.84 (1H, dd, J = 10.8, 0.8 Hz), 8.13 (1H, d, J = 0.8 Hz).

#### 製造例122

3-ブロモ-7-フルオロ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

3-ブロモ-7-フルオロ-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル2. 91 gより、製造例94の方法で、標記化合物2. 08 gを無色結晶物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.01 (1H, dd, J = 10.8, 0.8 Hz), 7.09-7.32 (15H, m), 7.82 (1H, d, J = 0.8 Hz).

#### 製造例123

7-フルオロ-1-トリチル-3-ビニル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

窒素雰囲気下、3-ブロモ-7-フルオロ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル3. 32 gをトルエン100 mlに溶解させ、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 398 mgおよびビニルトリブチルチン2. 50 mlを加え、100℃で95分間攪拌した。室温まで冷却した後、シリカゲル10 gを加えて溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって標記化合物2. 59 gを白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.55 (1H, dd, J = 0.8, 11.2 Hz), 6.00 (1H, dd, J = 0.8, 18.0 Hz), 6.86-6.97 (2H, m), 7.10-7.30 (15H, m), 8.07 (1H, d, J = 1.2 Hz).

#### 製造例124

7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

窒素雰囲気下、7-フルオロ-1-トリチル-3-ビニル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル2. 59 gをアセトニトリル50 mlに溶解させ、トリエチルアミン10 ml、酢酸パラジウム(II) 271 mg、2-(*tert*-ブチ

ルホスフィノ) ピフェニル 450 mg および 3-ブロモピリジン 726  $\mu$ l 加え一晩還流した。室温まで冷却し、シリカゲル 10 g を加え溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより標記化合物 2.00 g を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  7.09 (6H, d,  $J = 6.4$  Hz), 7.27-7.33 (9H, m), 7.40 (1H, dd,  $J = 4.8, 8.0$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 7.56 (1H, dd,  $J = 1.2, 13.2$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 8.17 (1H, m), 8.48 (1H, dd,  $J = 1.6, 4.8$  Hz), 8.84 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 8.87 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz).

#### 製造例 125

7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 3.60 g をエタノール 500 ml に溶解させ、水酸化カリウム 154 g を加え 80℃ で一晩攪拌した。室温まで冷却した後、5規定塩酸によって pH 3 にし、酢酸エチルで抽出した。有機相を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた褐色個体をジエチルエーテル 10 ml で洗浄することによって標記化合物 3.58 g を褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  7.11 (6H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.26-7.35 (9H, m), 7.40 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 7.42 (1H, dd,  $J = 1.2, 12.4$  Hz), 7.63 (1H, m), 7.85 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 8.47 (1H, m), 8.59 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 8.68 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 9.00 (1H, bs).

#### 実施例 126

7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 1.00 g を、実施例 16 に準じた

方法で処理することにより、標記化合物 741 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7.56 (1H, m), 7.60 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.67 (1H, d, J = 12.4 Hz), 7.91 (1H, d, J = 16.4 Hz), 8.39 (1H, m), 8.55 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.66 (1H, s), 8.99 (1H, s).

#### 実施例 127

7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 376 mg を *N*, *N*-ジメチルホルムアミド 10 ml に溶解し、*N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン 903 μl、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・水和物 244 mg およびフルフリルアミン 147 μl を加え、室温で 10 分間攪拌した。0℃に冷却し、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 509 mg を加え、室温で一晩攪拌した。水および酢酸エチルで希釈し、有機相を水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、標記化合物 159 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 4.53 (2H, d, J = 6.0 Hz), 6.32 (1H, d, J = 2.8 Hz), 6.41 (1H, dd, J = 2.0, 3.2 Hz), 7.43 (1H, dd, J = 4.8, 7.2 Hz), 7.58 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.59 (1H, s), 7.71 (1H, d, J = 12.0), 7.72 (1H, d, J = 16.8 Hz), 8.18 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.49 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.56 (1H, s), 8.88 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.07 (1H, bs).

#### 実施例 128

7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル]-アミド

実施例 126 で得た 7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 200 mg と、*L*-バリノール 94.5 μl を実施例 127 に従い同様に処理し、標記化合物 102 mg を白色結

晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  0.94 (6H, t,  $J = 6.4$  Hz), 1.96 (1H, m), 3.56 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 4.10 (1H, t,  $J = 4.8$  Hz), 4.63 (1H, m), 7.43 (1H, dd,  $J = 4.8, 7.2$  Hz), 7.51-7.68 (2H, m), 7.74 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 8.05 (1H, m), 8.16 (1H, m), 8.46 (1H, s), 8.48 (1H, s), 8.86 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  369  $\text{MH}^+$

#### 実施例 1 2 9

7-フルオロ-3-[(*EZ*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-カルバモイルエチル]-アミド

実施例 1 2 6 で得た 7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-  
-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 200 mg と、(2*S*)-2-  
アミノプロピオンアミド・塩酸塩 106 mg を実施例 1 2 7 に従い同様に処理し、  
標記化合物 132 mg を *E* / *Z* = 3 / 1 の混合物として得た。

(*E*) 体 ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  1.38 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz), 4.46 (1H, m), 7.44 (1H, dd,  $J = 4.8, 8.0$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 8.48 (1H, dd,  $J = 1.6, 4.4$  Hz), 8.51 (1H, s), 8.87 (1H, s).

(*Z*) 体 ;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  1.30 (3H, d,  $J = 7.2$  Hz), 4.26 (1H, m), 6.84 (1H, m), 7.06 (1H, d,  $J = 12.8$  Hz), 7.32 (1H, dd,  $J = 5.2, 8.0$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.06 (1H, s), 8.08 (1H, s), 8.34 (1H, dd,  $J = 1.9, 5.1$  Hz), 8.77 (1H, s).

MS (ESI)  $m/z$  354  $\text{MH}^+$

#### 実施例 1 3 0

実施例 1 0 2 の方法に準じて、実施例 1 2 6 で得られた 7-フルオロ-3-  
[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カル  
ボン酸と各種アミンから、実施例 1 3 1 ~ 1 3 2 の化合物を得た。

#### 実施例 1 3 1

7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1*H*-イ

ンダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-  
-アミド

MS (ESI)  $m/z$  403  $MH^+$

#### 実施例 1 3 2

7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1*H*-イン  
ダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  323  $MH^+$

#### 製造例 1 3 3

{7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリ  
チル-1*H*-インダゾール-5-イル}-カルバミン酸 *tert*-ブチルエス  
テル

窒素雰囲気下、製造例 1 2 5 で得た 7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジ  
ン-3-イル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸  
200 mg をトルエンに懸濁させ、トリエチルアミン 79.6  $\mu$ l およびジフェニ  
ルホスホリルアジド 81.8  $\mu$ l を加え室温で 30 分間攪拌した。ついで *tert*-  
ブタノール 1 ml を加えた後、120℃に昇温して 95 分間攪拌した。室温まで  
冷却した後、シリカゲル 1 g を加えて溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマ  
トグラフィーにて精製することにより、標記化合物 121 mg を黄色固溶体として  
得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  1.47 (9H, s), 7.10 (6H, d,  $J = 6.8$  Hz), 7.23  
(1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.25-7.33 (10H, m), 7.39 (1H, dd,  $J = 5.2, 8.0$  Hz), 7.51 (1H, d,  
 $J = 16.8$  Hz), 8.03 (1H, s), 8.13 (1H, m), 8.46 (1H, dd,  $J = 1.6, 4.4$  Hz), 8.75 (1H, d,  
 $J = 2.0$ ), 9.44 (1H, bs).

#### 実施例 1 3 4

7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1*H*-イン  
ダゾール-5-イルアミン

{7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリ  
チル-1*H*-インダゾール-5-イル}-カルバミン酸 *tert*-ブチルエ

ステル 655 mg を実施例 16 に準じた方法で処理し、標記化合物 153 mg を褐色固溶体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  5.11 (2H, bs), 6.65 (1H, d,  $J = 13.6$  Hz), 6.98 (1H, s), 7.29 (1H, d,  $J = 17.6$  Hz), 7.40 (1H, dd,  $J = 5.2, 8.0$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 8.10 (1H, m), 8.44 (1H, dd,  $J = 1.6, 4.8$  Hz), 8.79 (1H, s), 13.3 (1H, bs).

#### 製造例 135

フラン-2-カルボン酸 {7-フルオロ-1-(フラン-2-カルボニル)-3-[*(E)*-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

7-フルオロ-3-[*(E)*-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イルアミン 217 mg と 2-フランカルボン酸 286 mg を用いて実施例 127 に準じた方法でアミド化した後 LC-MS で精製し、標記化合物 143 mg を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  443  $\text{MH}^+$

#### 実施例 136

フラン-2-カルボン酸 [7-フルオロ-3-(2-ピリジン-3-イル-ビニル)-1*H*-インダゾール-5-イル]-アミド

フラン-2-カルボン酸 {7-フルオロ-1-(フラン-2-カルボニル)-3-[*(E)*-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド 208 mg をエタノール 20 ml に懸濁させ、濃アンモニア水 5 ml を加え室温で一晩攪拌した。反応液に飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し有機相を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、LC-MS で精製することにより得られる結晶を酢酸エチルに懸濁させ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、有機相を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去することにより、標記化合物 96.2 mg を黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  349  $\text{MH}^+$

#### 製造例 137

2-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-4,4,5,5-テトラメチルー[1,3,2]ジオキサボロラン

クロロ(1,5-シクロオクタジエン)-ロジウム(I)二量体11mgと、4,4,5,5-テトラメチルー[1,3,2]ジオキサボロラン0.61mlのトルエン15ml溶液に、3-フルオロスチレン1.0mlを滴下し、室温で4時間攪拌した。反応液を、水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジエチルエーテル:n-ヘキサン=1:19)で精製分離し、標記化合物311mgを、淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  1.25 (12H, s), 6.22 (1H, d,  $J = 18.8$  Hz), 7.16 (1H, dt,  $J = 2.4, 8.8$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J = 18.8$  Hz), 7.37-7.52 (3H, m).

#### 製造例138

{4-[(E)-2-(4,4,5,5-テトラメチルー[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ビニル]-フェニル}-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

製造例137の方法に準じて、(4-ビニルフェニル)-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル0.921gから、標記化合物0.41gを白色粗結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.30 (12H, s), 1.51 (9H, s), 6.04 (1H, d,  $J = 17.6$  Hz), 6.52 (1H, bs), 7.32 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J = 17.6$  Hz), 7.41 (2H, d,  $J = 8.8$  Hz).

#### 製造例139

2-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-4,4,5,5-テトラメチルー[1,3,2]ジオキサボロラン

製造例137の方法に準じて、1-フルオロ-2-ビニルベンゼン5gから、標記化合物4.22gを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.31 (12H, s), 6.23 (1H, d,  $J = 18.0$  Hz), 6.97-7.07 (1H, m), 7.07-7.14 (1H, m), 7.18-7.29 (1H, m), 7.55 (1H, dt,  $J = 2.0, 8.0$  Hz),



7.57 (1H, d,  $J = 18.0$  Hz).

#### 製造例 1 4 0

6-フルオロ-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

製造例 8 6 に準じ、製造例 8 2 で得られた 6-フルオロ-1 *H*-インダゾール-5-カルボニトリル 1. 22 g から、標記化合物 1. 11 g を黄土色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  3.86 (3H, s), 7.43 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 8.26 (1H, s), 8.44 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 13.43 (1H, s).

#### 製造例 1 4 1

3-ブロモ-6-フルオロ-1-トリチル-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

製造例 8 7 および製造例 8 8 に準じ、6-フルオロ-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 1. 11 g から、標記化合物 1. 38 g を淡赤色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  3.84 (3H, s), 6.04 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 7.12-7.23 (6H, m), 7.30-7.44 (9H, m), 8.12 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz).

#### 実施例 1 4 2

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

実施例 1 0 0 の方法に準じ、3-ブロモ-6-フルオロ-1-トリチル-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 800 mg と、2-ビニルチオフェン 350 mg から、(*E*)-標記化合物 211 mg を山吹色結晶として、さらに実施例 1 4 3 の (*Z*)-化合物 85 mg を山吹色結晶として得た。

(*E*) 体;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  3.85 (3H, s), 7.11 (1H, dd,  $J = 3.6, 5.2$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 7.44 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 8.70 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 13.51 (1H, s).

#### 実施例 1 4 3

6-フルオロ-3-[(Z)-2-(チオフエン-2-イル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

(Z) 体; <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 3.85 (3H, s), 6.82 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.03 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.06 (1H, dd, J = 3.6, 5.2 Hz), 7.44 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.50 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.34 (1H, d, J = 6.8 Hz), 13.63 (1H, s).

#### 実施例 1 4 4

6-フルオロ-3-[(E)-2-(チオフエン-2-イル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸

実施例 1 4 2 で得られた 6-フルオロ-3-[(E)-2-(チオフエン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 60 mg の、テトラヒドロフラン 2 ml-メタノール 0.5 ml 混合溶液に、5 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.5 ml を加え、50℃~55℃で6時間攪拌した。反応液を、1 規定塩酸で酸性にした後、酢酸エチル 15 ml で抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 53 mg を、山吹色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7.11 (1H, dd, J = 3.2, 5.2 Hz), 7.31 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.39 (1H, d, J = 11.2 Hz), 7.41 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.69 (1H, d, J = 16.0 Hz), 8.67 (1H, d, J = 7.2 Hz), 13.07 (1H, bs), 13.46 (1H, s).

#### 実施例 1 4 5

実施例 1 0 2 の方法に準じて、6-フルオロ-3-[(E)-2-(チオフエン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸と種々のアミンから、実施例 1 4 6 ~ 1 5 1 の化合物を得た。

#### 実施例 1 4 6

6-フルオロ-3-[(E)-2-(チオフエン-2-イル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI) m/z 328 MH<sup>+</sup>

## 実施例 1 4 7

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1 *H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  368  $MH^+$

## 実施例 1 4 8

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1 *H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 [(1 *S*)-(2-ヒドロキシ-1-フェニル-  
エチル)]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  408  $MH^+$

## 実施例 1 4 9

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1 *H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 [(1 *S*)-(1-ヒドロキシメチル-2-メチ  
ル-プロピル)]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  374  $MH^+$

## 実施例 1 5 0

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1 *H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  379  $MH^+$

## 実施例 1 5 1

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1 *H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 [(1 *S*)-(1-カルバモイル-エチル)]-  
アミド

MS (ESI)  $m/z$  359  $MH^+$

## 製造例 1 5 2

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1-トリ  
チル-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸

実施例 1 4 2 で得られた、6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(チオフェン-2-  
イル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 1 5 1

mg を製造例 2 2 と同様な方法でトリチル化した後、実施例 1 4 4 と同様な方法で加水分解することにより、標記化合物 3 2 0 mg を山吹色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 5.99 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.11 (1H, dd, J = 3.2, 5.2 Hz), 7.14-7.48 (17H, m), 7.54 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.59 (1H, d, J = 16.4 Hz), 8.66 (1H, d, J = 6.8 Hz), 13.18 (1H, bs).

#### 製造例 1 5 3

{6-フルオロ-3-[(E)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル}-カルバミック酸 *tert*-ブチルエステル

製造例 1 0 9 に準じた方法で、6-フルオロ-3-[(E)-2-チオフェン-2-イル-ビニル]-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 3 2 0 mg から標記化合物 6 6 mg を橙色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 1.44 (9H, s), 6.00 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.09 (1H, dd, J = 2.8, 5.6 Hz), 7.14-7.55 (19H, m), 8.15 (1H, d, J = 7.6 Hz), 8.85 (1H, s).

#### 実施例 1 5 4

6-フルオロ-3-[(E)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イルアミン

実施例 1 1 0 に準じた方法で、{6-フルオロ-3-[(E)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル}-カルバミック酸 *tert*-ブチルエステル 9 0 mg から、標記化合物 2 2 mg を褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 4.94 (2H, s), 7.09 (1H, dd, J = 3.6, 5.2 Hz), 7.12 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.22 (2H, d, J = 10.8 Hz), 7.25 (1H, d, J = 3.6 Hz), 7.33 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.44 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.47 (1H, d, J = 5.2 Hz), 12.83 (1H, s).

#### 実施例 1 5 5

実施例 1 1 1 の方法に準じて、6-フルオロ-3-[(E)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イルアミンと種々のカルボン酸

から、実施例 156～159 の化合物を得た。

#### 実施例 156

シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(チオフエン-2-イル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  328  $MH^+$

#### 実施例 157

(2 *S*)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(チオフエン-2-イル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  371  $MH^+$

#### 実施例 158

*N*-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(チオフエン-2-イル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-イル}-2-(チオフエン-2-イル)-アセタミド

MS (ESI)  $m/z$  384  $MH^+$

#### 実施例 159

フラン-2-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(チオフエン-2-イル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  354  $MH^+$

#### 実施例 160

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ナフタレン-2-イル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-カルボニトリル

実施例 100 の方法に準じて、製造例 83 で得られた 3-ブロモ-6-フルオロ-1-トリチル-1 *H*-インダゾール-5-カルボニトリル 1.0 g と、2-ビニルナフタレン 674 mg から、標記化合物 590 mg を、黄土色結晶として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  7.47-7.58 (2H, m), 7.67 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 7.72 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.93 (2H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.96 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.20 (1H, s), 9.06 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz), 13.76 (1H, s).

## 実施例 161

6-フルオロ-3-[(E)-2-(ナフタレン-2-イル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸

6-フルオロ-3-[(E)-2-(ナフタレン-2-イル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボニトリル 588mg の酢酸 3ml と水 1ml の懸濁液  
に、濃硫酸 3ml を加え 110℃ で 1 時間攪拌した。放冷後、反応液に氷を加え、  
酢酸エチル 30ml とテトラヒドロフラン 15ml の混合溶媒で抽出した。有機層  
を飽和食塩水洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して  
得られた組成物を、1,4-ジオキサン 6ml に溶解し、4 規定水酸化リチウム  
6ml を加え 120℃ で 15 時間攪拌した。反応液を 5 規定塩酸で酸性にした後、  
酢酸エチル 30ml とテトラヒドロフラン 20ml の混合溶媒で抽出した。有機層  
を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下  
に留去して、標記化合物 477mg を黄土色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7.41 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.48-7.57 (2H, m),  
7.70 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.82 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.92 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.94  
(2H, d, J = 8.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.17 (1H, s), 8.79 (1H, d, J = 7.2 Hz),  
13.08 (1H, bs), 13.49 (1H, s).

## 実施例 162

実施例 102 の方法に準じて、6-フルオロ-3-[(E)-2-(ナフタレン-  
2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸と種々のアミンから、  
実施例 163 ~ 166 の化合物を得た。

## 実施例 163

6-フルオロ-3-[(E)-2-(ナフタレン-2-イル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI) m/z 372 MH<sup>+</sup>

## 実施例 164

6-フルオロ-3-[(E)-2-(ナフタレン-2-イル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  412  $MH^+$

実施例 165

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ナフタレン-2-イル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  423  $MH^+$

実施例 166

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ナフタレン-2-イル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-(1-カルバモイル-エチル)]-  
アミド

MS (ESI)  $m/z$  403  $MH^+$

製造例 167

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ナフタレン-2-イル)-ビニル]-1-トリ  
チル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

製造例 108 に準じ、実施例 161 で得られた 6-フルオロ-3-[(*E*)-2-  
(ナフタレン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 35  
0 mg から、標記化合物 188 mg を、山吹色無晶形粉末として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  6.00 (1H, d,  $J$  = 12.4 Hz), 7.10-7.44 (15H, m),  
7.48-7.56 (2H, m), 7.58 (1H, d,  $J$  = 16.4 Hz), 7.75 (1H, d,  $J$  = 16.4 Hz), 7.88-7.98  
(3H, m), 8.04 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 8.13 (1H, s), 8.79 (1H, d,  $J$  = 7.2 Hz), 13.19 (1H,  
bs).

製造例 168

{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ナフタレン-2-イル)-ビニル]-1-トリ  
チル-1*H*-インダゾール-5-イル}-カルバミック酸 *tert*-ブチル  
エステル

製造例 109 に準じた方法で、6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ナフタレン-  
2-イル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 18  
2 mg から、標記化合物 42 mg を黄色粘張性油状物として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  1.46 (9H, s), 6.02 (1H, d,  $J$  = 11.2 Hz),

7.10-7.58 (18H, m), 7.62 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.85-7.95 (3H, m), 7.99 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.13 (1H, s), 8.26 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 8.88 (1H, s).

#### 実施例 169

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ナフタレン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イルアミン

実施例 110 に準じた方法で、{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ナフタレン-2-イル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イル}-カルバミック酸 *tert*-ブチルエステル 42 mg から、標記化合物 14 mg を黄土色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  4.96 (2H, s), 4.23 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 7.40-7.56 (4H, m), 7.57 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 7.85-7.97 (4H, m), 8.04 (1H, s), 12.86 (1H, s).

#### 実施例 170

実施例 111 の方法に準じて、6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ナフタレン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イルアミンと種々のカルボン酸から、実施例 171~173 の化合物を得た。

#### 実施例 171

シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ナフタレン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  372  $\text{MH}^+$

#### 実施例 172

(2*S*)-5-オキソ-ピロリジン-2-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ナフタレン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  415  $\text{MH}^+$

#### 実施例 173

N-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ナフタレン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-2-(チオフェン-2-イル)-アセタミド



MS (ESI)  $m/z$  428  $MH^+$

#### 製造例 174

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イルアミン

製造例 108 で得られた、6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

2.95 g の *N,N*-ジメチルホルムアミド 55 ml 溶液に、炭酸カリウム 1.58 g とジフェニル麟酸アジド 1.50 g を加え、室温で 30 分間ついで 40~50 °C で 2.5 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、室温に戻し、酢酸エチル 200 ml で抽出した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (*n*-ヘキサン:トルエン=1:1~1:2) で精製分離し、標記化合物 1.57 g を、黄色結晶として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  5.00 (2H, s), 5.91 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 7.09 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 7.14-7.48 (19H, m), 7.54 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz).

#### 実施例 175

*N*-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アセタミド

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イルアミン 525 mg と氷酢酸 80  $\mu$ l とを実施例 127 に従い脱水縮合し、次いで実施例 16 に準じた方法で脱保護することにより、標記化合物 150 mg を山吹色結晶として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  2.11 (3H, s), 7.15 (1H, dt,  $J = 2.4, 8.0$  Hz), 7.38-7.48 (3H, m), 7.52 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.58-7.66 (2H, m), 8.40 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 9.72 (1H, s), 13.26 (1H, s).

#### 製造例 176

*N*-(5-フルオロ-2-メチルフェニル)-アセタミド

5-フルオロ-2-メチルアニリン 5 g のピリジン 30 ml 溶液に無水酢酸 4.

6 ml を加え、室温で4時間攪拌した。ピリジンを減圧下に留去後、残渣を酢酸エチル 250 ml に溶解し、水、1 規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルパッドを通過させた後、溶媒を減圧下に留去した。残渣を酢酸エチル-ジエチルエーテルから結晶化し、標記化合物 5.34 g を白色針状晶として得た。さらに結晶化母液を濃縮後、ジエチルエーテルでトリチュレーションし、標記化合物 907 mg を紫色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.22 (3H, s), 6.76 (1H, ddd,  $J = 2.0, 7.2, 8.0$  Hz), 7.00 (1H, bs), 7.11 (1H, t,  $J = 7.2$  Hz), 7.77 (1H, dd,  $J = 2.0, 6.8$  Hz).

#### 製造例 177

*N*-(5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェニル)-アセタミド

*N*-(5-フルオロ-2-メチル-フェニル)-アセタミド 5.01 g の、濃硫酸 30 ml 溶液に、内温を 3℃以下に保ちながら 70%硝酸 ( $d = 1.42$ ) 2.74 g を滴下した。同温で 40 分間攪拌した後、反応液を、攪拌した氷水に滴下した。析出した粉末を濾取した後、粉末を酢酸エチル 100 ml に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(2回)、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をエタノールから結晶化し、標記化合物 3.68 g を黄色針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.29 (3H, s), 2.32 (3H, s), 7.17 (1H, bs), 7.94 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J = 13.6$  Hz).

#### 製造例 178

5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェニルアミン

*N*-(5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェニル)-アセタミド 3.5 g の、5 規定塩酸懸濁液を 1 時間加熱還流した。放冷後、炭酸カリウムで中和し、酢酸エチル 80 ml で抽出した。有機層を、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルパッドを通過させた後、溶媒を減圧下に留去して、標記化合物 2.69 g を黄土色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.16 (3H, s), 4.39 (2H, bs), 6.39 (1H, d,  $J = 12.8$

Hz), 7.88 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz).

#### 製造例 179

##### 6-フルオロ-5-ニトロ-1*H*-インダゾール

5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロ-フェニルアミン 2 g の氷酢酸 50 ml 懸濁液に、亜硝酸ナトリウム 812 mg の水溶液を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水 100 ml を加え、析出した粉末を濾去し、濾液を 50 ml まで濃縮した。酢酸エチル 100 ml で抽出した後、有機層を炭酸水素ナトリウム水溶液、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去した。得られた粗結晶をトルエンでトリチュレーションして、標記化合物 589 mg を山吹色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  7.69 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 8.39 (1H, s), 8.79 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 13.76 (1H, s).

#### 製造例 180

##### 3-ブロモ-6-フルオロ-5-ニトロ-1-トリチル-1*H*-インダゾール

製造例 87 および製造例 88 に準じ、6-フルオロ-5-ニトロ-1*H*-インダゾール 500 mg から、標記化合物 651 mg を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  6.20 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 7.15-7.23 (6H, m), 7.33-7.43 (9H, m), 8.47 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz).

#### 製造例 181

##### 6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-5-ニトロ-1-トリチル-1*H*-インダゾール

3-ブロモ-6-フルオロ-5-ニトロ-1-トリチル-1*H*-インダゾール 600 mg の *N,N*-ジメチルホルムアミド 6 ml 溶液に、4-フルオロスチレン 292 mg、2-(*tert*-ブチルフォスフィノ) ビフェニル 71 mg、酢酸パラジウム(II) 27 mg、トリエチルアミン 0.85 ml を順次加え、80℃で6.5時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去して得られた残渣を、酢酸エチル 25 ml に溶解した。有機層を水(2回)、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去した。得られた粗結晶を酢酸エチル-ジイソブ

ロピルエーテルから再結晶して、標記化合物 304 mg を山吹色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  6.12 (1H, d,  $J = 12.8$  Hz), 7.15-7.30 (8H, m), 7.32-7.46 (9H, m), 7.47 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.81 (1H, dd,  $J = 5.6, 8.4$  Hz), 9.16 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz).

#### 製造例 182

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イルアミン

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-5-ニトロ-1-トリチル-1*H*-インダゾール 290 mg の、*N,N*-ジメチルホルムアミド 5 ml - メタノール 9 ml - 水 1 ml の混合溶液に、塩化アンモニウム 30 mg および鉄粉 150 mg を加え、80℃で8時間攪拌した。不溶物をセライト濾去後、溶媒を減圧下に留去して得られた残渣を、酢酸エチル 15 ml に溶解した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去して、標記化合物 252 mg を淡褐色無結晶粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  4.98 (2H, s), 5.91 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 7.14-7.24 (8H, m), 7.25-7.37 (11H, m), 7.40 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.69 (1H, dd,  $J = 5.6, 8.8$  Hz).

#### 実施例 183

製造例 182 で合成した 6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イルアミンを、*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶解し、試験管に分注した。それぞれに予め調製した、1.5 当量の種々のカルボン酸の 1 M ジメチルホルムアミド溶液、1.5 当量の 1-ヒドロキシベンズトリアゾール・水和物の 1 M ジメチルホルムアミド溶液、1.5 当量の 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (=WSC·HCl) を順次加え、室温で6日間攪拌した。各試験管に半飽和炭酸水素ナトリウムを加えた後、酢酸エチルで抽出した。溶媒を留去後、残渣を 10% トリフルオロ酢酸-2% トリイソプロピルシラン-塩化メチレン溶液に溶解し、6.

5時間撹拌した。各試験管に5%水-メタノールを加えた後、溶媒を留去した。残渣を*N,N*-ジメチルホルムアミドに溶解し、LC-MS [展開溶媒; 0.1%トリフルオロ酢酸含有アセトニトリル溶液: 0.1%トリフルオロ酢酸含有水溶液=20:80~80:20、10分サイクル、流速; 30ml/分、カラム; Wako Wakopak Combi ODS、20mmΦ x 50mm (Long)] により精製分離し、実施例184~188の化合物を得た。

#### 実施例184

シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  340  $MH^+$

#### 実施例185

*N*-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-2-(チオフェン-2-イル)-アセタミド

MS (ESI)  $m/z$  396  $MH^+$

#### 実施例186

*N*-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アセタミド

MS (ESI)  $m/z$  314  $MH^+$

#### 実施例187

*N*-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロパナミド

MS (ESI)  $m/z$  372  $MH^+$

#### 実施例188

*N*-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-3-ヒドロキシ-2-フェニル-プロパナミド

MS (ESI)  $m/z$  420  $MH^+$

#### 実施例189

C- {6-フルオロ-3- [(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-メチルアミン

水素化アルミニウムリチウム 5 mg のテトラヒドロフラン 1 ml 懸濁液に、塩化アルミニウム (I I I) 13 mg を加えた後、実施例 100 で得られた 6-フルオロ-3- [(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボニトリル 9 mg を加え、室温で 1 晩攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えた後、反応液に酢酸エチル 15 ml を加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 回)、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: クロロホルム = 1 : 9) で精製分離し、標記化合物 3 mg を、黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 3.86 (2H, s), 7.12 (1H, t, J = 8.4 Hz), 7.29 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.44 (1H, dt, J = 6.0, 8.0 Hz), 7.52 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.54 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.59 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 10.8 Hz), 8.22 (1H, d, J = 7.2 Hz), 13.19 (1H, s).

#### 実施例 190

N- {6-フルオロ-3- [(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イルメチル}-2-メトキシーベンズアミド

実施例 111 の方法に準じて、C- {6-フルオロ-3- [(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-メチルアミン 2.9 mg から、標記化合物 1.42 mg を得た。

MS (ESI) m/z 420 MH<sup>+</sup>

#### 製造例 191

6-フルオロ-1-トリチル-3-ビニル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

製造例 141 で得られた 3-ブロモ-6-フルオロ-1-トリチル-1H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 0.77 g を製造例 123 の方法で処理し、標記化合物 600 mg を無色針状結晶として得た

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.90 (3H, s), 5.52 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 6.05 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 6.08 (1H, d,  $J = 18.2$  Hz), 6.94 (1H, dd,  $J = 12.4, 18.2$  Hz), 7.14-7.22 (6H, m), 7.24-7.32 (9H, m), 8.51 (1H, d,  $J = 6.9$  Hz).

#### 製造例 192

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

6-フルオロ-1-トリチル-3-ビニル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 600 mg と 3-プロモピリジン 190  $\mu\text{l}$  を実施例 124 と同様に処理し、標記化合物 75 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.93 (3H, s), 6.11 (1H, d,  $J = 11.9$  Hz), 7.15-7.25 (6H, m), 7.25-7.42 (12H, m), 7.89 (1H, dt,  $J = 1.8, 8.3$  Hz), 8.51 (1H, dd,  $J = 1.8, 4.7$  Hz), 8.59 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 8.76 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz).

#### 実施例 193

*N*-[6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1-*H*-インダゾール-5-イル]-2-(チオフェン-2-イル)-アセタミド

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 75 mg を実施例 144 と同様な方法でアルカリ加水分解し、6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 70 mg を無色粉末として得た。ついで、実施例 174 と同様な方法で 6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イルアミン 30 mg を得た。さらに実施例 175 と同様な方法で 2-チオフェン酢酸 10 mg と脱水縮合、ついで脱保護して、標記化合物 8 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.02 (2H, s), 7.00 (1H, dd,  $J = 3.5, 4.7$  Hz), 7.06 (1H, dd,  $J = 1.0, 3.5$  Hz), 7.32 (1H, dd,  $J = 1.0, 4.7$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J = 11.5$  Hz), 7.45 (1H, dd,  $J = 4.7, 8.0$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J = 16.3$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J = 16.3$  Hz), 8.15 (1H, dt,  $J = 1.8, 8.0$  Hz), 8.43 (1H, dd,  $J = 1.8, 4.7$  Hz), 8.57 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz),

8.76 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz).

#### 実施例 194

4-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

製造例 88 で得られた、3-ブロモ-4-フルオロ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 150 mg の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド 6 ml 溶液に、製造例 137 で得られた 2-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン 200 mg、2-(ジ-*tert*-ブチルフォスフィノ)ビフェニル 24 mg、酢酸パラジウム(II) 9 mg、フッ化カリウム 117 mg、水 0.6 ml を順次加え、80℃で 1.5 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル 30 ml を加え、有機層を水、半飽和食塩水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗カップリング体 260 mg を得た。次いで実施例 16 と同様な方法で脱保護することにより、標記化合物 32 mg を山吹色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  3.89 (3H, s), 7.15 (1H, dt,  $J = 2.4, 8.4$  Hz), 7.42-7.62 (6H, m), 7.84 (1H, dd,  $J = 6.4, 8.8$  Hz), 13.81 (1H, s).

#### 実施例 195

4-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

実施例 144 の方法に準じ、4-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 35 mg から、標記化合物 31 mg を黄土色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  7.15 (1H, dt,  $J = 2.4, 8.4$  Hz), 7.38-7.60 (6H, m), 7.83 (1H, dd,  $J = 6.4, 8.8$  Hz), 13.08 (1H, bs), 13.76 (1H, s).

#### 実施例 196

実施例 102 の方法に準じて、4-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸と種々のアミンから、実施例 197 ~ 202 の化合物を得た。



## 実施例 197

4-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  340  $MH^+$

## 実施例 198

4-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  380  $MH^+$

## 実施例 199

4-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 (チオフェン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  396  $MH^+$

## 実施例 200

4-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-ヒドロキシメチル-2-メチル  
-プロピル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  386  $MH^+$

## 実施例 201

4-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-カルバモイル-エチル]-アミ  
ド

MS (ESI)  $m/z$  763  $2M+Na^+$

## 実施例 202

4-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-(2-メトキシ-エチルカルバ  
モイル)-エチル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  429  $MH^+$

## 製造例 203

4-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

製造例 152 の方法に準じ、実施例 194 で得られた 4-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 72 mg から、標記化合物 45 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 6.23 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.10-7.60 (22H, m), 13.14 (1H, bs).

#### 製造例 204

4-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イルアミン

製造例 174 の方法に準じ、4-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 45 mg から、標記化合物 4 mg を褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 4.90 (2H, s), 5.95 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 6.63 (1H, t, *J* = 8.4 Hz), 7.06-7.48 (21H, m).

#### 実施例 205

*N*-{4-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸}-2-(チオフェン-2-イル)-アセタミド

実施例 183 の方法に準じて、4-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イルアミン 4 mg と、2-チオフェン酢酸から、標記化合物 0.83 mg を得た。

MS (ESI) *m/z* 396 MH<sup>+</sup>

#### 製造例 206

4-フルオロ-3-ヨード-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例 85 で得られた、4-フルオロ-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 161 mg の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド 4 ml 溶液に、*N*-ヨードスクシンイミド 258 mg を加え、75℃で4時間攪拌した。反応液に、酢酸エチル 40 ml

1を加えた後、半飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、半飽和食塩水、飽和食塩水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：トルエン＝1：9）で精製分離し、標記化合物 273 mg を、白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  7.60 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.16 (1H, dd,  $J = 6.0, 8.4$  Hz), 14.23 (1H, s).

#### 製造例 207

4-フルオロ-3-ヨード-1-トリチル-1 *H*-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例 88の方法に準じ、4-フルオロ-3-ヨード-1 *H*-インダゾール-5-カルボニトリル 250 mg から、標記化合物 247 mg を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  6.34 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.08-7.16 (6H, m), 7.30-7.39 (9H, m), 8.47 (1H, dd,  $J = 6.4, 8.8$  Hz).

#### 実施例 208

4-フルオロ-3-[(*E*)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-カルボニトリル

実施例 100の方法に準じ、4-フルオロ-3-ヨード-1-トリチル-1 *H*-インダゾール-5-カルボニトリル 235 mg と 2-ビニルチオフェン 98 mg から、実施例 209に記載した(*Z*)-化合物 11 mg を山吹色結晶として、さらに(*E*)-標記化合物 79 mg を山吹色結晶として、得た。

(*E*) 体;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  7.12 (1H, dd,  $J = 3.6, 5.2$  Hz), 7.14 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.38 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.71 1H, dd,  $J = 6.0, 8.8$  Hz), 13.99 (1H, s).

#### 実施例 209

4-フルオロ-3-[(*Z*)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1-トリチル-1 *H*-インダゾール-5-カルボニトリル

(*Z*) 体;  $^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  6.71 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 7.07 (1H, dd,  $J = 4.0, 5.2$  Hz), 7.10 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz), 7.57 (1H, d,

$J = 8.8$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J = 4.0$  Hz), 7.71 (1H, dd,  $J = 6.0, 8.8$  Hz), 14.09 (1H, s).

#### 実施例 2 1 0

4-フルオロ-3-[(*E*)-2-(チオフエン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

4-フルオロ-3-[(*E*)-2-(チオフエン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 25 mg の 4 規定水酸化リチウム 2 ml 懸濁液を、9 時間加熱還流した。放冷後、2 規定塩酸を加えて酸性とし、酢酸エチル 15 ml で抽出した。有機層を、水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、シリカゲルパッドを通過させた後、溶媒を減圧下に留去して、標記化合物 10 mg を褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  7.11 (1H, dd,  $J = 3.2, 4.8$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.82 (1H, dd,  $J = 6.8, 8.8$  Hz), 13.07 (1H, bs), 13.71 (1H, s).

#### 実施例 2 1 1

実施例 1 0 2 の方法に準じて、4-フルオロ-3-[(*E*)-2-(チオフエン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸と種々のアミンから、実施例 2 1 2 ~ 2 1 3 の化合物を得た。

#### 実施例 2 1 2

4-フルオロ-3-[(*E*)-2-(チオフエン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  328  $\text{MH}^+$

#### 実施例 2 1 3

4-フルオロ-3-[(*E*)-2-(チオフエン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  368  $\text{MH}^+$

#### 実施例 2 1 4

4-メトキシ-3-(*E*)-スチリル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例 99 で得られた、3-ブロモ-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダソール-5-カルボニトリル 161.5 mg と (*E*)-2-フェニルビニルボロン酸 82.3 mg を実施例 194 と同様な方法でカップリング、次いで脱保護して、標記化合物 35 mg を、茶色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.29 (3H, s), 7.28-7.41 (3H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.56-7.61 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 16.8 Hz).

#### 実施例 215

4-メトキシ-3-(*E*)-スチリル-1*H*-インダソール-5-カルボン酸 アミド

4-メトキシ-3-(*E*)-スチリル-1*H*-インダソール-5-カルボニトリル 35 mg を濃硫酸 2 ml、水 1 ml の混合溶媒に溶かし、110℃で1時間15分攪拌した。反応液を氷冷後、氷冷しながら水をゆっくりと注ぎ入れ、析出した結晶を濾取して水で洗浄した。その後減圧乾燥して、標記化合物 22 mg を茶色粗結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.01 (3H, s), 7.20-7.78 (7H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.8 Hz).

#### 実施例 216

4-メトキシ-3-(*E*)-スチリル-1*H*-インダソール-5-カルボン酸

4-メトキシ-3-(*E*)-スチリル-1*H*-インダソール-5-カルボン酸 アミド 22 mg を4規定水酸化リチウム水溶液 3 ml に加え、110℃で4時間攪拌した。反応液を氷冷後、氷冷しながら2N塩酸で中和し、析出した結晶を濾取して、水で洗浄した。その後減圧乾燥して標記化合物 20 mg を、茶色粗結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.0 (3H, s), 7.22-7.75 (7H, m), 7.28 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.8 Hz).

MS (ESI) m/z 293 (M-H)<sup>+</sup>

#### 実施例 217

実施例 102 の方法に準じて、4-メトキシ-3-(*E*)-スチリル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸と各種アミンから、実施例 218~222 の化合物を得た。

実施例 218

4-メトキシ-3-スチリル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  380  $MH^+$

実施例 219

4-メトキシ-3-スチリル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  334  $MH^+$

実施例 220

4-メトキシ-3-スチリル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  374  $MH^+$

実施例 221

4-メトキシ-3-スチリル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  414  $MH^+$

実施例 222

4-メトキシ-3-スチリル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-カルバモイルエチル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  365  $MH^+$

実施例 223

3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例 99 で得られた 3-プロモ-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 180.3 mg と製造例 137 で得られた 2-

〔(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル〕-4, 4, 5, 5, -テトラメチル-[1, 3, 2] ジオキサボロラン 154 mg を、実施例 194 の方法に準じてカップリング、次いで脱保護して、標記化合物 30.8 mg を茶色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.30 (3H, s), 6.99-7.51 (4H, m), 7.31 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 16.4 Hz).

#### 実施例 224

3-〔(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル〕-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 アミド

実施例 215 の方法に準じ、3-〔(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル〕-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 30.8 mg から、標記化合物 22 mg を茶色粗結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.00 (3H, s), 7.00-7.05 (1H, m), 7.21-7.43 (3H, m), 7.33 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.57 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.64 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.8 Hz).

#### 実施例 225

3-〔(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル〕-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

実施例 216 の方法に準じ、3-〔(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル〕-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 アミド 22 mg から、標記化合物 19 mg を茶色粗結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.05 (3H, s), 6.99-7.04 (1H, m), 7.22-7.41 (3H, m), 7.55 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.69 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.77 (1H, d, J = 8.6 Hz).

MS (ESI) m/z 311 (M-H)<sup>+</sup>

#### 実施例 226

実施例 102 の方法に準じて、3-〔(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビ

ニル] - 4 - メトキシ - 1 *H* - インダゾール - 5 - カルボン酸と各種アミンから、  
実施例 227 ~ 231 の化合物を得た。

実施例 227

3 - [ ( *E* ) - 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) - ビニル ] - 4 - メトキシ - 1 *H* -  
インダゾール - 5 - カルボン酸 [ ( 1 *S* ) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル  
プロピル ] - アミド

MS (ESI)  $m/z$  398  $MH^+$

実施例 228

3 - [ ( *E* ) - 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) - ビニル ] - 4 - メトキシ - 1 *H* -  
インダゾール - 5 - カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  352  $MH^+$

実施例 229

3 - [ ( *E* ) - 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) - ビニル ] - 4 - メトキシ - 1 *H* -  
インダゾール - 5 - カルボン酸 ( フラン - 2 - イルメチル ) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  392  $MH^+$

実施例 230

3 - [ ( *E* ) - 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) - ビニル ] - 4 - メトキシ - 1 *H* -  
インダゾール - 5 - カルボン酸 [ ( 1 *S* ) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチ  
ル ] - アミド

MS (ESI)  $m/z$  432  $MH^+$

実施例 231

3 - [ ( *E* ) - 2 - ( 3 - フルオロフェニル ) - ビニル ] - 4 - メトキシ - 1 *H* -  
インダゾール - 5 - カルボン酸 [ ( 1 *S* ) - 1 - カルバモイルエチル ] - アミド

MS (ESI)  $m/z$  383  $MH^+$

実施例 232

3 - [ ( *E* ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - ビニル ] - 4 - メトキシ - 1 *H* -  
インダゾール - 5 - カルボニトリル

実施例 214 の方法に準じ、製造例 99 で得られた 3 - プロモ - 4 - メトキシ -



1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 420 mg と、(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)ビニルボロン酸 241 mg から、標記化合物 66. 2 mg を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 4.23 (3H, s), 7.24 (2H, t, *J* = 8.8 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.47 (1H, d, *J* = 16.4 Hz), 7.55 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 16.4 Hz), 7.72 (2H, dd, *J* = 5.8, 8.8 Hz), 13.68 (1H, s).

#### 実施例 233

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 アミド

実施例 215 の方法に準じ、3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 66. 2 mg から、標記化合物 61. 1 mg を淡黄色粗結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.00 (3H, s), 7.08-7.15 (2H, m), 7.32 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.53 (1H, d, *J* = 16.4 Hz), 7.58 (1H, d, *J* = 16.4 Hz), 7.58-7.68 (2H, m), 7.87 (1H, d, *J* = 8.6 Hz).

#### 実施例 234

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

実施例 216 の方法に準じ、3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 アミド 61. 1 mg から、標記化合物 85. 2 mg を淡黄色粗結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.04 (3H, s), 7.10-7.16 (2H, m), 7.24 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.55 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 7.61 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 7.60-7.65 (2H, m), 7.79 (1H, d, *J* = 8.6 Hz).

MS (ESI) *m/z* 311 (M-H)<sup>+</sup>

#### 実施例 235

実施例 102 の方法に準じて、3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸と各種アミンから、

実施例 2 3 6 ~ 2 4 1 の化合物を得た。

実施例 2 3 6

3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 4 - メトキシ - 1 H -  
インダゾール - 5 - カルボン酸 [ (1 S) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル  
プロピル ] - アミド

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.06 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.08 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.02-2.12 (1H, m), 3.73 (1H, dd, J = 4.4, 11.2 Hz), 3.78 (1H, dd, J = 5.2, 11.2 Hz), 3.97-4.03 (1H, m), 4.02 (3H, s), 7.11-7.16 (2H, m), 7.34 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.54 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.59 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.63-7.66 (2H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.8 Hz).

MS (ESI) m/z 398 MH<sup>+</sup>

実施例 2 3 7

3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 4 - メトキシ - 1 H -  
インダゾール - 5 - カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI) m/z 352 MH<sup>+</sup>

実施例 2 3 8

3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 4 - メトキシ - 1 H -  
インダゾール - 5 - カルボン酸 (フラン - 2 - イルメチル) - アミド

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3.89 (3H, s), 4.64 (2H, s), 6.36 (1H, dd, J = 0.8, 3.2 Hz), 6.39 (1H, dd, J = 1.8, 3.2 Hz), 7.09-7.16 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 (1H, dd, J = 0.8, 1.8 Hz), 7.53 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.58 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.59-7.66 (2H, m), 7.78 (1H, d, J = 8.8 Hz).

MS (ESI) m/z 392 MH<sup>+</sup>

実施例 2 3 9

3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 4 - メトキシ - 1 H -  
インダゾール - 5 - カルボン酸 [ (1 S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ] - アミド

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3.88 (1H, dd, J = 6.6, 11.4 Hz), 3.94 (1H, dd, J

= 4.8, 11.4 Hz), 3.97 (3H, s), 5.22-5.25 (1H, m), 7.14 (2H, t,  $J = 8.8$  Hz), 7.26-7.39 (4H, m), 7.44-7.48 (2H, m), 7.55 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.63-7.67 (2H, m), 7.81 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  432  $MH^+$

#### 実施例 2 4 0

3 - [ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル ] - 4 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 [ (1 S) - 1 - カルバモイルエチル ] - アミド

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1.52 (3H, d,  $J = 7.0$  Hz), 4.01 (3H, s), 4.69 (1H, q,  $J = 7.0$  Hz), 7.12-7.16 (2H, m), 7.35 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz), 7.64-7.67 (2H, m), 7.89 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  383  $MH^+$

#### 実施例 2 4 1

3 - [ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル ] - 4 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  396  $MH^+$

#### 実施例 2 4 2

4 - メトキシ - 3 - [ (E) - 2 - (p-トリル) - ビニル ] - 1 H - インダゾール - 5 - カルボニトリル

実施例 2 1 4 の方法に準じ、製造例 9 9 で得られた 3 - プロモ - 4 - メトキシ - 1 - トリチル - 1 H - インダゾール - 5 - カルボニトリル 1.60 mg と、(E) - 2 - (4 - メチルフェニル) ビニルボロン酸 8.9 mg から、標記化合物 46.7 mg を無色結晶として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  2.23 (3H, s), 4.14 (3H, s), 6.09-7.42 (5H, m), 7.06-7.09 (2H, m), 7.15 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz).

#### 実施例 2 4 3

4 - メトキシ - 3 - [ (E) - 2 - (p-トリル) - ビニル ] - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(*p*-トリル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 46. 7 mg を、実施例 216 に準じた方法で処理することにより、標記化合物 30. 8 mg を無色粗結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  2.37 (3H, s), 4.04 (3H, s), 7.21 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.26 (2H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.49 (2H, d, *J* = 8.2 Hz), 7.54 (1H, d, *J* = 16.4 Hz), 7.61 (1H, d, *J* = 16.4 Hz), 7.83 (1H, d, *J* = 8.8 Hz).

MS (ESI) *m/z* 309 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 244

実施例 102 の方法に準じて、4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(*p*-トリル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸と各種アミンから、実施例 245 ~ 249 の化合物を得た。

#### 実施例 245

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(*p*-トリル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル]-アミド

MS (ESI) *m/z* 394 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 246

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(*p*-トリル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI) *m/z* 348 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 247

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(*p*-トリル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI) *m/z* 388 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 248

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(*p*-トリル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  428  $MH^+$

実施例 2 4 9

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(*p*-トリル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-カルバモイルエチル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  379  $MH^+$

実施例 2 5 0

3-[(*E*)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

製造例 9 9 で得られた 3-ブロモ-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 160 mg と (*E*)-2-(4-クロロフェニル)ビニルボロン酸 100.3 mg を、実施例 2 1 4 の方法に準じ反応し、次いで実施例 2 1 6 の方法に準じてアルカリ加水分解し、標記化合物 6 4.8 mg を橙色粗結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  327 ( $M-H$ )

実施例 2 5 1

実施例 1 0 2-h の方法に準じて、3-[(*E*)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸と各種アミンから、実施例 2 5 2 ~ 2 5 6 の化合物を得た。

実施例 2 5 2

3-[(*E*)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  415  $MH^+$

実施例 2 5 3

3-[(*E*)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  369  $MH^+$

実施例 2 5 4

3-[(*E*)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  409  $MH^+$

#### 実施例 2 5 5

3-[(*E*)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  449  $MH^+$

#### 実施例 2 5 6

3-[(*E*)-2-(4-クロロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-カルバモイルエチル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  400  $MH^+$

#### 実施例 2 5 7

3-[(*E*)-2-(4-アミノフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

製造例 9 9 で得られた 3-ブロモ-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 180 mg と、製造例 1 3 8 で得られた {4-[(*E*)-2-(4, 4, 5, 5, -テトラメチル-[1, 3, 2] ジオキサボロラン-2-イル)-ビニル]-フェニル}-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル 185.5 mg を、実施例 2 1 4 の方法に準じてカップリングし、次いで実施例 2 1 6 の方法に準じてアルカリ加水分解することにより標記化合物 30 mg を茶色粗結晶として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  4.03 (3H, s), 6.72 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.19 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.36 (2H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz), 7.46 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  308 ( $M-H$ ) $^+$

#### 実施例 2 5 8

実施例 1 0 の方法に準じて、3-[(*E*)-2-(4-アミノフェニル)-ビニル]

－4－メトキシ－1 *H*－インダゾール－5－カルボン酸と各種アミンから、実施例 259～263 の化合物を得た。

実施例 259

3－〔( *E* )－2－(4－アミノフェニル)－ビニル〕－4－メトキシ－1 *H*－インダゾール－5－カルボン酸 〔(1 *S*)－1－ヒドロキシメチル－2－メチルプロピル〕－アミド

MS (ESI)  $m/z$  395  $MH^+$

実施例 260

3－〔( *E* )－2－(4－アミノフェニル)－ビニル〕－4－メトキシ－1 *H*－インダゾール－5－カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  349  $MH^+$

実施例 261

3－〔( *E* )－2－(4－アミノフェニル)－ビニル〕－4－メトキシ－1 *H*－インダゾール－5－カルボン酸 (フラン－2－イルメチル)－アミド

MS (ESI)  $m/z$  389  $MH^+$

実施例 262

3－〔( *E* )－2－(4－アミノフェニル)－ビニル〕－4－メトキシ－1 *H*－インダゾール－5－カルボン酸 〔(1 *S*)－2－ヒドロキシ－1－フェニルエチル〕－アミド

MS (ESI)  $m/z$  429  $MH^+$

実施例 263

3－〔( *E* )－2－(4－アミノフェニル)－ビニル〕－4－メトキシ－1 *H*－インダゾール－5－カルボン酸 〔(1 *S*)－1－カルバモイルエチル〕－アミド

MS (ESI)  $m/z$  380  $MH^+$

実施例 264

3－〔( *E* )－2－(2－フルオロフェニル)－ビニル〕－4－メトキシ－1 *H*－インダゾール－5－カルボニトリル

製造例 99 で得られた 3－ブロモ－4－メトキシ－1－トリチル－1 *H*－イン

ダゾール-5-カルボニトリル 208 mg と製造例 139 で得られた 2-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2] ジオキサボロラン 177 mg を実施例 214 の方法に準じてカップリング、次いで脱保護することにより、標記化合物 31 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.35 (3H, s), 7.44 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.05-7.29 (3H, m), 7.19 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.60-7.65 (1H, m), 7.65 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz), 7.78 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz).

#### 実施例 265

3-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

実施例 216 の方法に準じ、3-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 31 mg から、標記化合物 20 mg を黄色粗結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.03 (3H, s), 7.12-7.17 (1H, m), 7.20-7.24 (1H, m), 7.28-7.34 (1H, m), 7.29 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.70-7.75 (1H, m), 7.73 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J = 15.6$  Hz), 7.88 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

#### 実施例 266

実施例 102 の方法に準じて、3-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸と各種アミンから、実施例 267 ~ 271 の化合物を得た。

#### 実施例 267

3-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  398  $\text{MH}^+$

#### 実施例 268

3-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド



MS (ESI)  $m/z$  352  $MH^+$

実施例 2 6 9

3 - [ (E) - 2 - (2 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 4 - メトキシ - 1 H -  
インダゾール - 5 - カルボン酸 (フラン - 2 - イルメチル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  392  $MH^+$

実施例 2 7 0

3 - [ (E) - 2 - (2 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 4 - メトキシ - 1 H -  
インダゾール - 5 - カルボン酸 [ (1 S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチ  
ル ] - アミド

MS (ESI)  $m/z$  432  $MH^+$

実施例 2 7 1

3 - [ (E) - 2 - (2 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 4 - メトキシ - 1 H -  
インダゾール - 5 - カルボン酸 [ (1 S) - 1 - カルバモイルエチル ] - アミド

MS (ESI)  $m/z$  383  $MH^+$

製造例 2 7 2

4 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 アミド

製造例 9 7 で得られた、4 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボニトリ  
ル 4. 7 g を実施例 2 1 5 と同様な方法で処理し、粗製の標記化合物 1 5 g を茶色  
結晶として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  4.28 (3H, s), 7.14 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.44 (1H,  
bs), 7.60 (1H, bs), 7.80 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.43 (1H, s).

製造例 2 7 3

4 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸

4 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 アミド 1 5 g を実施例  
2 1 6 と同様に処理し、標記化合物 4. 5 g を茶色粗結晶として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  4.31 (3H, s), 7.18 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.84 (1H, d,  
 $J = 8.8$  Hz), 8.39 (1H, s).

製造例 2 7 4

4-メトキシ-1*H*-インダソール-5-カルボン酸 エチルエステル

4-メトキシ-1*H*-インダソール-5-カルボン酸 2 g をエタノール 40 ml、濃硫酸 2.2 ml の混合溶媒に加え、95℃で11時間攪拌した。反応液を氷冷後、氷冷しながら水をゆっくりと加え、析出した結晶を濾取して、水で洗浄した。その後減圧乾燥して標記化合物 1.52 g を、淡茶色粗結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.41 (3H, t, J = 7.0 Hz), 4.26 (3H, s), 4.38 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.12 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.86 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.30 (1H, s).

## 製造例 275

3-ヨード-4-メトキシ-1*H*-インダソール-5-カルボン酸 エチルエステル

4-メトキシ-1*H*-インダソール-5-カルボン酸 エチルエステル 1.33 g の *N,N*-ジメチルホルムアミド溶液 15 ml にヨウ素 1.95 g と水酸化カリウム 0.85 g を加え、室温下で1時間40分攪拌後、更にヨウ素を 0.8 g 加え、3時間20分攪拌した。その後、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出し、有機層を飽和食塩水で1回洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥して、溶媒を減圧下留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離し、標記化合物 1.68 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.43 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.07 (3H, s), 4.42 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.24 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.92 (1H, d, J = 9.0 Hz), 10.36 (1H, bs).

## 製造例 276

3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダソール-5-カルボン酸 エチルエステル

製造例 94 の方法に準じて、3-ヨード-4-メトキシ-1*H*-インダソール-5-カルボン酸 エチルエステル 1.68 g から、標記化合物 3.21 g を無色粗結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.37 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.05 (3H, s), 4.35 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.14 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.14-7.17 (5H, m), 7.25-7.30 (10H, m), 7.45 (1H, d, J = 9.0 Hz).

## 製造例 277

3-[(E)-2-(3-アセチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

製造例 181 の方法に準じ、3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 560 mg と、3-アセチルスチレンから、標記化合物 150 mg を淡黄色針状結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.38 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.63 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.37 (2H, q, J = 7.5 Hz), 6.14 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.17-7.25 (6H, m), 7.25-7.32 (9H, m), 7.45 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.45 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.53 (1H, d, J = 16.3 Hz), 7.69 (1H, d, J = 16.3 Hz), 7.74 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.84 (1H, d, J = 7.7 Hz), 8.08 (1H, bs).

## 実施例 278

3-[(E)-2-(3-アセチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

3-[(E)-2-(3-アセチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 150 mg を実施例 16 と同様な方法で処理することにより、標記化合物 70 mg を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.44 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.65 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.43 (2H, q, J = 7.5 Hz), 7.23 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.49 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.71 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.80 (1H, bd, J = 7.7 Hz), 7.89 (1H, bd, J = 7.7 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.6 Hz), 8.16 (1H, bs).

## 実施例 279

3-[(E)-2-(3-アセチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

3-[(E)-2-(3-アセチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 70 mg を実施例 144 と同様な方法で処理し、標記化合物 65 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.63 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.30 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.56 (1H, t,  $J = 7.7$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.87 (1H, bd,  $J = 7.7$  Hz), 7.93 (1H, bd,  $J = 7.7$  Hz), 8.15 (1H, bs), 12.60-12.75 (1H, bs), 13.49 (1H, bs).

#### 実施例 280

実施例 102 の方法に準じて、3-[(*E*)-2-(3-アセチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸と各種アミンから、実施例 281~287 の化合物を得た。

#### 実施例 281

3-[(*E*)-2-(3-アセチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  376  $\text{MH}^+$

#### 実施例 282

3-[(*E*)-2-(3-アセチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  416  $\text{MH}^+$

#### 実施例 283

3-[(*E*)-2-(3-アセチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  422  $\text{MH}^+$

#### 実施例 284

3-[(*E*)-2-(3-アセチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (チオフェン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  432  $\text{MH}^+$

#### 実施例 285

3-[(*E*)-2-(3-アセチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (1-カルバモイル-2-フェニル-エチル)-

アミド

MS (ESI)  $m/z$  483  $MH^+$

実施例 286

3-[(E)-2-(3-アセチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 (1-カルバモイル-2-ヒドロキシ-エチル)-  
アミド

MS (ESI)  $m/z$  423  $MH^+$

実施例 287

3-[(E)-2-(3-アセチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-カルバモイル-エチル]-アミ  
ド

MS (ESI)  $m/z$  407  $MH^+$

製造例 288

3-[(E)-2-(4-アセチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1-トリ  
チル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

製造例 276 で得た、3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-イン  
ダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 560 mg と、4-アセチルスチレンを  
製造例 181 と同様な方法で処理し、標記化合物 100 mg を淡黄色針状結晶とし  
て得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.38 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 2.61 (3H, s), 4.06 (3H, s),  
4.38 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 6.14 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz), 7.18-7.25 (6H, m), 7.25-7.32 (9H,  
m), 7.45 (1H, d,  $J = 9.3$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.60 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz), 7.75  
(1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.84 (2H, d,  $J = 8.3$  Hz).

実施例 289

3-[(E)-2-(4-アセチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 エチル

3-[(E)-2-(4-アセチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1-トリ  
チル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 100 mg を

実施例 16 と同様な方法で処理し、標記化合物 50 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.63 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.43 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 7.24 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.67 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz), 7.79 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz), 7.92 (1H, bd,  $J = 9.1$  Hz), 7.99 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz).

#### 実施例 290

3-[(*E*)-2-(4-アセチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

3-[(*E*)-2-(4-アセチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 50 mg を実施例 144 と同様な方法で処理し、標記化合物 45 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.58 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.30 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.73 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.78 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.97 (2H, d,  $J = 8.5$  Hz), 12.60-12.75 (1H, bs), 13.54 (1H, bs).

#### 実施例 291

実施例 102 の方法に準じて、3-[(*E*)-2-(4-アセチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸と各種アミンから、実施例 292 ~ 298 の化合物を得た。

#### 実施例 292

3-[(*E*)-2-(4-アセチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  376  $\text{MH}^+$

#### 実施例 293

3-[(*E*)-2-(4-アセチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  416  $\text{MH}^+$

#### 実施例 294

3-[(*E*)-2-(4-アセチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-ヒドロキシメチル-2-メチル  
-プロピル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  422  $MH^+$

#### 実施例 295

3-[(*E*)-2-(4-アセチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 (チオフェン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  432  $MH^+$

#### 実施例 296

3-[(*E*)-2-(4-アセチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 (1-カルバモイル-2-フェニル-エチル)-  
アミド

MS (ESI)  $m/z$  483  $MH^+$

#### 実施例 297

3-[(*E*)-2-(4-アセチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 (1-カルバモイル-2-ヒドロキシ-エチル)-  
アミド

MS (ESI)  $m/z$  423  $MH^+$

#### 実施例 298

3-[(*E*)-2-(4-アセチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-カルバモイル-エチル]-アミ  
ド

MS (ESI)  $m/z$  407  $MH^+$

#### 製造例 299

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-4-イル)-ビニル]-1-トリ  
チル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

製造例 276 で得た、3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダ  
ゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 560mg と、4-ビニルピリジン 16

0  $\mu$  l を製造例 181 と同様な方法で処理し、標記化合物 300 mg を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.38 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 4.04 (3H, s), 4.38 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 6.15 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.17-7.23 (6H, m), 7.26-7.32 (9H, m), 7.17 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 7.18 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.46 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 8.57 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz).

#### 実施例 300

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-4-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-4-イル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 300 mg を実施例 16 と同様な方法で処理し、標記化合物 150 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  1.36 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.97 (3H, s), 4.33 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 7.37 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.63 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 8.58 (2H, d,  $J = 5.7$  Hz).

#### 実施例 301

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-4-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-4-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 150 mg をテトラヒドロフラン 3 ml -メタノール 1 ml の混合溶媒に溶解し、5 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.5 ml を加えて 50  $^{\circ}\text{C}$  で 4 時間加熱した。反応液を酢酸で中和し、減圧下溶媒を留去し、粗製の標記化合物 500 mg を酢酸ナトリウムとの混合物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  4.01 (3H, s), 7.13 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.58 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 8.56 (2H, d,  $J = 6.3$  Hz).

#### 実施例 302



実施例 102 の方法に準じて、4-メトキシ-3-[(E)-2-(ピリジン-4-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸と各種アミンから、実施例 303~309 の化合物を得た。

実施例 303

4-メトキシ-3-[(E)-2-(ピリジン-4-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI) *m/z* 335 *MH*<sup>+</sup>

実施例 304

4-メトキシ-3-[(E)-2-(ピリジン-4-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI) *m/z* 375 *MH*<sup>+</sup>

実施例 305

4-メトキシ-3-[(E)-2-(ピリジン-4-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル]-アミド

MS (ESI) *m/z* 381 *MH*<sup>+</sup>

実施例 306

4-メトキシ-3-[(E)-2-(ピリジン-4-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (チオフェン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI) *m/z* 391 *MH*<sup>+</sup>

実施例 307

4-メトキシ-3-[(E)-2-(ピリジン-4-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (1-カルバモイル-2-フェニル-エチル)-アミド

MS (ESI) *m/z* 442 *MH*<sup>+</sup>

実施例 308

4-メトキシ-3-[(E)-2-(ピリジン-4-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (1-カルバモイル-2-ヒドロキシ-エチル)-

## アミド

MS (ESI)  $m/z$  382  $MH^+$ 

## 実施例 309

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-4-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-カルバモイル-エチル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  366  $MH^+$ 

## 製造例 310

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

製造例 276 で得た、3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 560 mg と、粗製の 2-メトキシ-5-ビニルピリジン 500 mg を、製造例 181 と同様な方法で処理し、標記化合物 70 mg を無色粉末として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.38 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.96 (3H, s), 4.03 (3H, s), 4.37 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 6.11 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 6.75 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.15-7.24 (6H, m), 7.24-7.36 (10H, m), 7.44 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J = 16.3$  Hz), 7.81 (1H, dd,  $J = 2.2, 8.5$  Hz), 8.24 (1H, d,  $J = 2.2$  Hz).

## 実施例 311

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 70 mg を実施例 16 と同様な方法で処理し、標記化合物 35 mg を無色粉末として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1.42 (3H, t,  $J = 7.5$  Hz), 3.94 (3H, s), 4.01 (3H, s), 4.38 (2H, q,  $J = 7.5$  Hz), 6.89 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.28 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.06 (1H, dd,  $J = 2.4, 9.0$  Hz), 8.28 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz).

## 実施例 3 1 2

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-ビニル]-1-*H*-インダゾール-5-カルボン酸

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-ビニル]-1-*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 35 mg を、実施例 1 4 4 と同様な方法で処理し、標記化合物 30 mg を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.89 (3H, s), 3.97 (3H, s), 6.89 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.28 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.51 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.54 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.09 (1H, dd, J = 2.2, 8.7 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.2 Hz).

## 実施例 3 1 3

実施例 1 0 2-h の方法に準じて、4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-ビニル]-1-*H*-インダゾール-5-カルボン酸と各種アミンから、実施例 3 1 4 ~ 3 2 0 の化合物を得た。

## 実施例 3 1 4

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-ビニル]-1-*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI) m/z 365 MH<sup>+</sup>

## 実施例 3 1 5

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-ビニル]-1-*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI) m/z 405 MH<sup>+</sup>

## 実施例 3 1 6

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-ビニル]-1-*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル]-アミド

MS (ESI) m/z 411 MH<sup>+</sup>

## 実施例 3 1 7

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(6-メトキシピリジン-3-イル)-ビニル]

－1 *H*－インダゾール－5－カルボン酸 (チオフェン－2－イルメチル)－アミド

MS (ESI)  $m/z$  421  $MH^+$

実施例 3 1 8

4－メトキシ－3－[(*E*)－2－(6－メトキシピリジン－3－イル)－ビニル]  
－1 *H*－インダゾール－5－カルボン酸 (1－カルバモイル－2－フェニル－エチル)－アミド

MS (ESI)  $m/z$  472  $MH^+$

実施例 3 1 9

4－メトキシ－3－[(*E*)－2－(6－メトキシピリジン－3－イル)－ビニル]  
－1 *H*－インダゾール－5－カルボン酸 (1－カルバモイル－2－ヒドロキシ－エチル)－アミド

MS (ESI)  $m/z$  412  $MH^+$

実施例 3 2 0

4－メトキシ－3－[(*E*)－2－(6－メトキシピリジン－3－イル)－ビニル]  
－1 *H*－インダゾール－5－カルボン酸 [(1 *S*)－1－カルバモイル－エチル]  
－アミド

MS (ESI)  $m/z$  396  $MH^+$

製造例 3 2 1

3－ヨード－4－メトキシ－1 *H*－インダゾール－5－カルボニトリル

製造例 2 7 5 の方法に準じて、製造例 9 7 で得られた 4－メトキシ－1 *H*－インダゾール－5－カルボニトリル 2 8. 4 g から、標記化合物 5 2. 8 g を黄色粗結晶として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  4.14 (3H, s), 7.42 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 13.96 (1H, s).

製造例 3 2 2

3－ヨード－4－メトキシ－1－トリチル－1 *H*－インダゾール－5－カルボニトリル

製造例 9 4 の方法に準じて、3-ヨード-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 5 2. 8 g から、標記化合物 1 0 4. 5 g を茶色粗結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.31 (3H, s), 6.13 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.10-7.18 (5H, m), 7.22-7.37 (10H, m).

### 製造例 3 2 3

3-ビニル-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 1. 0 2 g を製造例 1 2 3 の方法で処理し、標記化合物 7 0 0 m g を無色針状結晶として得た

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.27 (3H, s), 5.35 (1H, d, J = 2.0, 11.0 Hz), 6.05 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.08 (1H, dd, J = 2.0, 17.9 Hz), 6.96 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.12-7.18 (6H, m), 7.14 (1H, d, J = 11.0, 17.9 Hz), 7.25-7.34 (9H, m).

### 製造例 3 2 4

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

3-ビニル-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 3 0 0 m g と、3-ブロモピリジン 1 8 0 μ l をトリエチルアミン 1 m l - アセトニトリル 5 m l の混合溶媒に溶解し、トリ-*p*-トリルホスフィン 4 0 m g、酢酸パラジウム (I I) 2 7 m g を加え 1 1 0 °C で 2 4 時間加熱した。反応液にシリカゲルを加え減圧下溶媒を留去し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 7 : 3) で精製し、標記化合物 1 2 0 m g を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.35 (3H, s), 6.10 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.00 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.16-7.22 (6H, m), 7.26-7.34 (10H, m), 7.41 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.60 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.83 (1H, dt, J = 2.2, 8.3 Hz), 8.50 (1H, dd, J = 2.2, 5.3 Hz), 8.72 (1H, d, J = 2.2 Hz).

## 実施例 3 2 5

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 120 mg を実施例 1 6 と同様な方法で処理し、標記化合物 76 mg を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 4.24 (3H, s), 7.40 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.45 (1H, dd, *J* = 4.8, 8.2 Hz), 7.57 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 7.59 (1H, d, *J* = 16.6 Hz), 7.66 (1H, d, *J* = 16.6 Hz), 8.14 (1H, dt, *J* = 1.9, 8.2 Hz), 8.51 (1H, dd, *J* = 1.9, 4.8 Hz), 8.84 (1H, d, *J* = 1.9 Hz), 13.77 (1H, bs).

## 実施例 3 2 6

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 70 mg を、実施例 2 4 3 と同様な方法でアルカリ加水分解し、標記化合物 42 mg を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 3.97 (3H, s), 7.32 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 7.44 (1H, dd, *J* = 4.5, 7.7 Hz), 7.59 (1H, d, *J* = 16.4 Hz), 7.70 (1H, d, *J* = 16.4 Hz), 7.75 (1H, d, *J* = 8.6 Hz), 8.12 (1H, dt, *J* = 1.8, 7.7 Hz), 8.50 (1H, dd, *J* = 1.8, 4.5 Hz), 8.72 (1H, d, *J* = 1.8 Hz), 13.53 (1H, bs).

## 実施例 3 2 7

実施例 1 0 2 の方法に準じて、4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸と各種アミンから、実施例 3 2 8 ~ 3 3 4 の化合物を得た。

## 実施例 3 2 8

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI) *m/z* 375 MH<sup>+</sup>

## 実施例 3 2 9

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (テトラヒドロフラン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  379  $MH^+$

## 実施例 3 3 0

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (2-アセチルアミノ-エチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  380  $MH^+$

## 実施例 3 3 1

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  381  $MH^+$

## 実施例 3 3 2

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  415  $MH^+$

## 実施例 3 3 3

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (チオフェン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  391  $MH^+$

## 実施例 3 3 4

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  335  $MH^+$

## 実施例 3 3 5

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボニトリル

2-ビニルチオフェンと製造例322で得られた3-ヨード-4-メトキシ-1-  
トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル500mgを実施例10  
0に従い反応することにより、標記化合物110mgを淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.21 (3H, s), 7.11 (1H, dd, J = 3.7, 5.3 Hz),  
7.27 (1H, d, J = 16.3 Hz), 7.34 (1H, bd, J = 3.7 Hz), 7.38 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.54  
(1H, bd, J = 5.3 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.72 (1H, d, J = 16.3 Hz).

#### 実施例336

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボニトリル110mgを実施例243と同様な方法で  
アルカリ加水分解し、標記化合物40mgを無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.94 (3H, s), 7.11 (1H, dd, J = 3.6, 5.1 Hz),  
7.31 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.32 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.35 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.52  
(1H, bd, J = 3.6 Hz), 7.72 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.6 Hz).

#### 実施例337

実施例102の方法に準じて、4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(チオフェン-  
2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸と各種アミンから、  
実施例338~342の化合物を得た。

#### 実施例338

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI) m/z 340 MH<sup>+</sup>

#### 実施例339

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド



MS (ESI)  $m/z$  380  $MH^+$

実施例 3 4 0

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(チオフエン-2-イル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-ヒドロキシメチル-2-メチル  
-プロピル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  386  $MH^+$

実施例 3 4 1

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(チオフエン-2-イル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-エ  
チル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  420  $MH^+$

実施例 3 4 2

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(チオフエン-2-イル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 (チオフエン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  396  $MH^+$

実施例 3 4 3

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-2-イル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボニトリル

実施例 1 0 0 に従い、2-ビニルピリジンと製造例 3 2 2 で得られた 3-ヨード  
-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 5 0 0  
mg から、標記化合物 1 1 0 mg を無色粉末として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  4.23 (3H, s), 7.30 (1H, ddd,  $J = 1.1, 4.6, 7.6$   
Hz), 7.41 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.62  
(1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 7.82 (1H, dt,  $J = 1.8, 7.6$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 8.64  
(1H, ddd,  $J = 1.1, 1.8, 4.6$  Hz), 13.73-13.85 (1H, bs).

実施例 3 4 4

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-2-イル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸

4-メトキシ-3-[(E)-2-(ピリジン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 110 mg を、実施例 243 と同様な方法でアルカリ加水分解し、標記化合物 40 mg を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.95 (3H, s), 7.27 (1H, dd, J = 5.0, 7.7 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.56 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.58 (1H, d, J = 16.1 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.79 (1H, dt, J = 1.7, 7.7 Hz), 8.06 (1H, d, J = 16.1 Hz), 8.61 (1H, bd, J = 5.0 Hz), 13.53 (1H, bs).

#### 実施例 345

3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-ヒドロキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

製造例 276 で得られた、3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 5.05 g の 1, 2-ジメトキシエタン 70 ml 溶液に、(E)-2-(4-フルオロフェニル) ビニルボロン酸 1.57 g、炭酸水素ナトリウム 2.16 g の 34 ml 水溶液、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム(0) 496.9 mg を順次加え、窒素雰囲気下 110℃ で 21 時間攪拌した。反応液を室温まで冷まし、飽和塩化アンモニウム水溶液にゆっくりと注ぎ入れ、酢酸エチルで 2 回抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水で 1 回ずつ洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗カップリング体を得た。得られた粗生成物を、塩化メチレン 85 ml に溶かし、氷冷下で三臭化ホウ素の 1 M 塩化メチレン溶液 21.5 ml を加えて、窒素雰囲気下室温で 19 時間攪拌した。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液にゆっくりと注ぎ入れ、酢酸エチル：テトラヒドロフラン = 1：1 混合溶媒で 2 回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で 1 回洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離し、標記化合物 608 mg をオレンジ色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 1.37 (3H, t, J = 6.8 Hz), 4.40 (2H, q, J = 6.8 Hz), 7.04 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.25 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.58 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.64 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.64-7.72 (3H, m), 12.21 (1H, s), 13.47 (1H, s).

## 製造例 3 4 6

3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-ヒドロキシ-1*H*-インダゾール-1, 5-ジカルボン酸 1-*tert*-ブチルエステル 5-エチルエステル

3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-ヒドロキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 553 mg のテトラヒドロフラン 15 ml 溶液にジ-*tert*-ブチルジカーボネート 257.5 mg、4-(ジメチルアミノ)ピリジン 41.5 mg を加えて、氷冷下で 1 時間 15 分攪拌した。その後、水を加えて、ジエチルエーテルで 2 回抽出し、得られた有機層を水、飽和食塩水で 1 回ずつ洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離し、標記化合物 431.2 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.74 (9H, s), 4.46 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.05-7.11 (2H, m), 7.58-7.64 (2H, m), 7.61 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.65 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.87 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.94 (1H, bs), 12.15 (1H, s).

## 製造例 3 4 7

3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-1*H*-インダゾール-1, 5-ジカルボン酸 1-*tert*-ブチルエステル 5-エチルエステル

3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-ヒドロキシ-1*H*-インダゾール-1, 5-ジカルボン酸 1-*tert*-ブチルエステル 5-エチルエステル 200 mg の *N,N*-ジメチルホルムアミド 13 ml 溶液に 2-(2-ブロモエトキシ)-テトラヒドロピラン 196.5 mg、炭酸セシウム 306.3 mg を加えて、1 時間 30 分室温で攪拌後、50℃で 17 時間攪拌し、2-(2-ブロモエトキシ)-テトラヒドロピラン 196.5 mg、炭酸セシウム 306.3 mg を加えて 3 時間室温で攪拌し、2 時間 50℃で攪拌後、2-(2-ブロモエトキシ)-テトラヒドロピラン 554 mg を加えて、更に 50℃で 4 時間攪拌した。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで 2 回抽出し、

得られた有機層を飽和食塩水で1回洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離し、標記化合物 147 mg を無色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.36-1.79 (6H, m), 1.44 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.75 (9H, s), 3.40-3.56 (1H, m), 3.74-3.84 (1H, m), 3.85-3.94 (1H, m), 4.09-4.16 (1H, m), 4.28-4.47 (2H, m), 4.43 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.57-4.61 (1H, m), 7.02-7.10 (2H, m), 7.60-7.66 (2H, m), 7.70 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.86 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.99 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

#### 製造例 348

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1*H*-インダゾール-1,5-ジカルボン酸 1-*tert*-ブチルエステル 5-エチルエステル

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-[2-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-エトキシ]-1*H*-インダゾール-1,5-ジカルボン酸 1-*tert*-ブチルエステル 5-エチルエステル 147 mg のテトラヒドロフラン 1.5 ml 溶液に 2 規定塩酸 1.5 ml を加えて、室温下 19 時間攪拌した。その後、水を加えて、酢酸エチルで 2 回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で 1 回洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離し、標記化合物 87.1 mg を無色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.43 (3H, t,  $J = 6.8$  Hz), 1.75 (9H, s), 3.42-3.45 (1H, m), 3.96-4.00 (2H, m), 4.24-4.26 (2H, m), 4.43 (2H, q,  $J = 6.8$  Hz), 7.05-7.12 (2H, m), 7.57 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.57-7.63 (2H, m), 7.80 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz), 7.93 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.08 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

#### 実施例 349

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-(2-ヒドロキ

シエトキシ) - 1 *H*-インダゾール-1, 5-ジカルボン酸 1-*tert*-ブチルエステル 5-エチルエステル 87. 1 mg を実施例 16 と同様な方法で処理することにより、標記化合物 31. 3 mg を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.42 (3H, t, J = 6.8 Hz), 3.99 (2H, t, J = 4.0 Hz), 4.29 (2H, t, J = 4.0 Hz), 4.41 (2H, q, J = 6.8 Hz), 7.01-7.10 (2H, m), 7.22 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.48-7.58 (2H, m), 7.53 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.60 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.91 (1H, d, J = 8.8 Hz).

MS (ESI) *m/z* 371 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 350

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸

実施例 349-j で得られた、3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 31. 3 mg のテトラヒドロフラン 0. 7 ml 溶液にエタノール 0. 3 ml、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 0. 2 ml を加えて、70°C で 1 時間 20 分撹拌した。反応溶液を氷冷後、氷冷しながら 2 N 塩酸で中和して、析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥させて、標記化合物 25 mg を黄色粗結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3.98 (2H, t, J = 4.4 Hz), 4.25 (2H, t, J = 4.4 Hz), 7.06-7.14 (2H, m), 7.28 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.54 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.68-7.74 (2H, m), 7.86 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.8 Hz).

ESI-MS: *m/z* = 341 (M-H)<sup>-</sup>

#### 実施例 351

実施例 102 の方法に準じて、3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸と各種アミンから、実施例 352~356 の化合物を得た。

#### 実施例 352

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-ヒドロキシ

メチル-2-メチルプロピル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  428  $MH^+$

実施例 3 5 3

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  382  $MH^+$

実施例 3 5 4

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  3.82 (2H, t,  $J = 4.4$  Hz), 4.08 (2H, t,  $J = 4.4$  Hz), 4.62 (2H, s), 6.35 (1H, dd,  $J = 0.8, 3.6$  Hz), 6.38 (1H, dd,  $J = 2.0, 3.6$  Hz), 7.06-7.14 (2H, m), 7.33 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.46 (1H, dd,  $J = 0.8, 2.0$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz), 7.64-7.72 (2H, m), 7.74 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz), 7.85 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  422  $MH^+$

実施例 3 5 5

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  462  $MH^+$

実施例 3 5 6

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-(2-ヒドロキシエトキシ)-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-カルバモイルエチル]-アミド

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  1.52 (3H, d,  $J = 6.8$  Hz), 3.94-4.06 (2H, m), 4.15-4.25 (2H, m), 4.60-4.67 (1H, m), 7.08-7.16 (2H, m), 7.34 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz), 7.66-7.74 (2H, m), 7.75 (1H, d,  $J = 16.2$  Hz), 7.91 (1H, d,

$J = 8.8 \text{ Hz}$ ).

MS (ESI)  $m/z$  413  $MH^+$

実施例 3 5 7

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-ヒドロキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸

実施例 3 4 5 で得られた 3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-  
4-ヒドロキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 5 1.  
6 mg を実施例 2 1 6 に準じた方法で処理することにより、標記化合物 6 1. 8 mg  
を茶色粗結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  297  $MH^+$

実施例 3 5 8

実施例 1 0 2 の方法に準じて、3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビ  
ニル]-4-ヒドロキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸と各種アミンから、  
実施例 3 5 9 ~ 3 6 3 の化合物を得た。

実施例 3 5 9

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-ヒドロキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-ヒドロキシメチル-2-メチ  
ルプロピル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  385  $MH^+$

実施例 3 6 0

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-ヒドロキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  338  $MH^+$

実施例 3 6 1

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-ヒドロキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  4.58 (2H, s), 6.30-6.33 (1H, m), 6.35-6.38 (1H,  
m), 6.93 (1H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 7.08-7.16 (2H, m), 7.42-7.45 (1H, m), 7.56-7.68 (2H,

m), 7.62 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.65 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.68 (1H, d, J = 16.8 Hz).

MS (ESI) m/z 378 MH<sup>+</sup>

### 実施例 3 6 2

3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 4 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 [ (1 S) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ] - アミド

MS (ESI) m/z 418 MH<sup>+</sup>

### 実施例 3 6 3

3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 4 - ヒドロキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 [ (1 S) - 1 - カルバモイルエチル ] - アミド

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.51 (3H, d, J = 7.2 Hz), 4.62 (1H, q), 6.96 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.05 - 7.20 (2H, m), 7.46-7.72 (4H, m), 7.77 (1H, d, J = 9.2 Hz).

MS (ESI) m/z 369 MH<sup>+</sup>

### 製造例 3 6 4

酢酸 2 - (N' - ベンジロキシカルボニル - ヒドラジノ) - 2 - オキソーエチル エステル

ヒドラジンカルボン酸 ベンジルエステル 2. 04 g の塩化メチレン 40 ml 溶液に、トリエチルアミン 2. 57 ml を加えた。氷冷攪拌下、アセトキシアセチルクロライド 1. 32 ml の塩化メチレン 20 ml 溶液を、25 分間かけて滴下した後、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を 1 規定塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することにより得られた固形物をジエチルエーテルで洗浄してろ取することにより標記化合物 1. 92 g を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.09 (3H, s), 4.52 (2H, s), 5.07 (2H, s), 7.26-7.40 (5H, m), 9.25 (1H, bs), 9.95 (1H, bs).

### 製造例 3 6 5



酢酸 ヒドラジノカルボニル エチル エステル

酢酸 2- (*N'*-ベンジロキシカルボニル-ヒドラジノ)-2-オキソ-エチル エステル 1.92 g をエタノール 20 ml に溶解し、10%パラジウム-炭素 900 mg を加えた。室温中、1気圧水素雰囲気下で5時間攪拌した後、セライトろ過をし、ろ液を減圧下濃縮することにより、標記化合物 0.96 g を淡黄色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.07 (3H, s), 4.27 (2H, bs), 4.42 (2H, s), 9.20 (1H, bs).

#### 製造例 366

*N'*-[2-(*tert*-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-アセチル]-ヒドラジンカルボン酸 ベンジルエステル

2-(*tert*-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-酢酸 6.95 g、ヒドラジンカルボン酸 ベンジルエステル 6.1 g、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 6.18 g、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン 19.2 ml を *N,N*-ジメチルホルムアミド 120 ml に溶解し、室温攪拌下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 10.6 g を加えた。室温で17時間攪拌後水を加え、酢酸エチルで抽出、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：1）で精製することにより、標記化合物 10.9 g を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 1.25-1.46 (9H, m), 2.68-2.86 (3H, m), 3.80 (2H, d, J = 16.8 Hz), 5.07 (2H, s), 7.25-7.46 (5H, m), 9.21 (1H, bs), 9.76 (1H, bs).

#### 製造例 367

ヒドラジンカルボニルメチル-メチル-カルバミック酸 *tert*-ブチルエステル

製造例 365 に従い、*N'*-[2-(*tert*-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-アセチル]-ヒドラジンカルボン酸 ベンジルエステル 10.9 g から、標記化合物 6.64 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  1.36 (9H, d,  $J = 19.6$  Hz), 2.77 (3H, d,  $J = 14.8$  Hz), 3.69 (2H, d,  $J = 10.0$  Hz), 4.18 (2H, bs), 8.98 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz).

### 製造例 368

3-ヨード-7-フルオロ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例 120 で得られた、7-フルオロ-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 12.8 g を製造例 206 と同様な方法で処理し、次いで製造例 22 と同様な方法で処理することにより、標記化合物 21.2 g を薄茶結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.03 (1H, dd,  $J = 10.4, 1.2$  Hz), 7.07-7.38 (15H, m), 7.72 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz).

### 実施例 369

7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

3-ブロモ-7-フルオロ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 1.03 g を実施例 100 と同様な方法で処理することにより、標記化合物 348 mg を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  7.14 (1H, t,  $J = 9.2$  Hz), 7.14-7.47 (1H, m), 7.56-7.71 (4H, m), 7.77 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz).

### 実施例 370

7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩

7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 4.88 g をエタノール 100 ml に溶解し、氷冷攪拌下、塩化水素を 20 分間吹き込んだ。室温で 19 時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去し、生成した結晶をジエチルエーテルで洗浄後、ろ取することにより標記化合物 2.86 g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.68 (3H, t,  $J = 6.8$  Hz), 4.69 (2H, q,  $J = 6.8$  Hz), 7.07 (1H, dt,  $J = 1.2, 8.0$  Hz), 7.38-7.52 (3H, m), 7.57 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.68 (1H,

d,  $J = 16.4$  Hz), 7.77 (1h, dd,  $J = 1.2, 7.2$  Hz), 8.81 (1H, s).

#### 実施例 3 7 1

7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩と、市販のヒドラジド3当量あるいは製造例365で得られたヒドラジド3当量と、3当量のトリエチルアミンをエタノールに溶解し、80℃で18時間攪拌した。溶媒を留去した後、LC-MSで精製し、実施例372~374の化合物を得た。

#### 実施例 3 7 2

7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-5-(5-メチル-4*H*-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-1*H*-インダゾール

MS (ESI)  $m/z$  338  $MH^+$

#### 実施例 3 7 3

(5-{7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-4*H*-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-メタノール

MS (ESI)  $m/z$  354  $MH^+$

#### 実施例 3 7 4

(5-{7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-4*H*-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルメチル)-ジメチル-アミン

MS (ESI)  $m/z$  381  $MH^+$

#### 実施例 3 7 5

(5-{7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-4*H*-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルメチル)-メチル-アミン

実施例370で得られた7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩と、製造例367で得られたヒドラジド3当量と、3当量のトリエチル

ルアミンをエタノールに溶解し、80℃で18時間攪拌した。溶媒を留去し、トリフルオロ酢酸で処理した後LC-MSで精製し、標記化合物を得た。

MS (ESI)  $m/z$  367  $MH^+$

#### 実施例 376

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩

実施例100で得られる、6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル100mgより、実施例370の方法に準じて、標記化合物120mgを淡黄色結晶として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  1.51 (3H, t,  $J$  = 6.8 Hz), 4.66 (2H, q,  $J$  = 6.8 Hz), 7.10-7.22 (1H, m), 7.41-7.48 (1H, m), 7.56 (1H, d,  $J$  = 8.0 Hz), 7.60-7.69 (4H, m), 8.83 (1H, d,  $J$  = 6.8 Hz).

#### 実施例 377

実施例371または375の方法に準じ、6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩から、実施例378~381の化合物を得た。

#### 実施例 378

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-5-(5-メチル-4*H*-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-1*H*-インダゾール

MS (ESI)  $m/z$  338  $MH^+$

#### 実施例 379

(5-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-4*H*-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-メタノール

MS (ESI)  $m/z$  354  $MH^+$

#### 実施例 380

(5-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-4*H*-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-メタノール

ルメチル) - ジメチル - アミン

MS (ESI)  $m/z$  381  $MH^+$

#### 実施例 3 8 1

(5 - { 6 - フルオロ - 3 - [ (E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル] - 1 *H* - インダゾール - 5 - イル } - 4 *H* - [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イルメチル) - メチル - アミン

MS (ESI)  $m/z$  367  $MH^+$

#### 実施例 3 8 2

7 - フルオロ - 3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 1 *H* - インダゾール - 5 - カルボニトリル

製造例 3 6 8 で得られる、3 - ヨード - 7 - フルオロ - 1 - トリチル - 1 *H* - インダゾール - 5 - カルボニトリル 5.15 g と、4 - フルオロースチレンから、実施例 1 0 0 と同様の方法により、標記化合物 1.68 g を得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  7.24 (2H, t,  $J = 8.8$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 7.64 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 7.81 (2H, dd,  $J = 8.8, 5.6$  Hz), 8.76 (1H, s).

#### 実施例 3 8 3

7 - フルオロ - 3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 1 *H* - インダゾール - 5 - カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩

7 - フルオロ - 3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 1 *H* - インダゾール - 5 - カルボニトリル 1.68 g から、実施例 3 7 0 に従い、標記化合物 1.81 g を得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  1.52 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.64 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 7.25 (2H, t,  $J = 8.8$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 7.82-7.93 (4H, m), 9.20 (1H, s).

#### 実施例 3 8 4

実施例 3 7 1 または 3 7 5 の方法に準じ、7 - フルオロ - 3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 1 *H* - インダゾール - 5 - カルボキシミジック

酸 エチルエステル 塩酸塩から、実施例 385～387 の化合物を得た。

#### 実施例 385

7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-5-(5-メチル-4*H*-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-1*H*-インダゾール  
MS (ESI)  $m/z$  338  $MH^+$

#### 実施例 386

(5-{7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-4*H*-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-メタノール  
MS (ESI)  $m/z$  354  $MH^+$

#### 実施例 387

(5-{7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-4*H*-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルメチル)-メチル-アミン  
MS (ESI)  $m/z$  367  $MH^+$

#### 製造例 388

3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

製造例 276 で得られた、3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 3.21 g と、製造例 137 で得られた 2-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-4, 4, 5, 5-テトラメチル-[1, 3, 2]ジオキサボロラン 2.3 g を、実施例 194 に準じた方法に従いカップリングさせることにより、標記化合物 1.72 g を無色結晶として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.38 (3H, t,  $J = 7.4$  Hz), 4.04 (3H, s), 4.36 (2H, q,  $J = 7.4$  Hz), 6.11 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 6.91-6.96 (1H, m), 7.14-7.46 (19H, m), 7.43 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz).

#### 製造例 389

3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 1.61 g を実施例 350 に準じた方法で加水分解することにより、標記化合物 1.64 g を橙色粗結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.04 (3H, s), 6.19 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.97-7.01 (1H, m), 7.17-7.41 (20H, m), 7.66 (1H, d, J = 16.4 Hz).

#### 製造例 390

*N'*-{3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニル}-ヒドラジンカルボン酸 *tert*-ブチルエステル

3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 94 mg とヒドラジンカルボン酸 *tert*-ブチル エステル 34.4 mg を実施例 127 に準じた方法で縮合し、標記化合物 126.9 mg を淡黄色粗結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (9H, s), 4.09 (3H, s), 6.22 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.75 (1H, bs), 6.92-6.98 (1H, m), 7.15-7.33 (18H, m), 7.40 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.50 (1H, d, J = 16.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 9.0 Hz), 9.40 (1H, bs).

#### 実施例 391

3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 ヒドラジド

*N'*-{3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニル}-ヒドラジンカルボン酸 *tert*-ブチルエステル 113.7 mg を実施例 16 に準じた方法で脱保護し、標記化合物 38 mg を無色粗結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 3.96 (3H, s), 7.10-7.14 (1H, m), 7.35 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.40-7.52 (3H, m), 7.54 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.59 (1H, d, J = 16.4 Hz),

7.66 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 10.55 (1H, s), 13.49 (1H, bs).

### 実施例 392

3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-5-(5-メチル-2*H*-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-1*H*-インダゾール  
3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 ヒドラジド 19 mg のエタノール 4 ml 懸濁液に、*O*-メチル アセトイミデート・塩酸塩 50 mg とトリエチルアミン 0.19 ml を加え、封管中 150℃ で 17.5 時間攪拌した。室温に戻し、溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離し、更に LC-MS で精製分離して、標記化合物 1.17 mg を黄色アモルファスとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  2.62 (3H, s), 3.89 (3H, s), 7.02-7.08 (1H, m), 7.37-7.44 (3H, m), 7.47 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  392 MH<sup>+</sup>

### 製造例 393

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

製造例 181 の方法に準じ、製造例 141 で得られた 3-ブロモ-6-フルオロ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 576 mg と 3-ビニルピリジン 235 mg を反応し、標記化合物 312 mg を山吹色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*D*<sub>6</sub>)  $\delta$  3.86 (3H, s), 6.01 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 7.16-7.25 (6H, m), 7.32-7.46 (11H, m), 7.76 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 8.21 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.49 (1H, dd,  $J = 1.2, 8.8$  Hz), 8.77 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 8.88 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz).

### 製造例 394

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリ



チル-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸

実施例 144 の方法に準じ、6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリチル-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 187 mg から、標記化合物 187 mg を黄土色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 5.99 (1H, d, *J* = 12.0 Hz), 7.16-7.25 (6H, m), 7.30-7.46 (11H, m), 7.74 (1H, d, *J* = 16.4 Hz), 8.21 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.48 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 8.75 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 8.88 (1H, s), 13.20 (1H, bs).

製造例 395

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリチル-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 ヒドラジド

実施例 127 に準じた方法で、6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリチル-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 110 mg とヒドラジン・一水和物 210 mg を縮合し、標記化合物 29 mg を黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 4.50 (2H, s), 6.01 (1H, d, *J* = 11.6 Hz), 7.16-7.26 (6H, m), 7.28-7.46 (10H, m), 7.48 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 7.74 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 8.20 (1H, d, *J* = 7.6 Hz), 8.42 (1H, d, *J* = 7.2 Hz), 8.48 (1H, d, *J* = 4.0 Hz), 8.87 (1H, s), 9.57 (1H, s).

製造例 396

6-フルオロ-5-(5-メチル-4 *H*-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリチル-1 *H*-インダゾール

トリチル-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 ヒドラジド 28 mg のメタノール 2 ml 溶液に、*S*-メチル チオアセトイミデート・沃化水素酸塩 11 mg を加え、室温で 20 分間攪拌した。ついで反応液にトリエチルアミン 50 μl を加え、60~75℃で 1 晩攪拌した。反応液に酢酸エチル 15 ml を加え、有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグ

ラフィー（メタノール：クロロホルム＝１：４９）で精製分離し、標記化合物 16 mg を白色無晶系粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  2.40 (3H, s), 6.07 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 7.16-7.26 (6H, m), 7.28-7.46 (11H, m), 7.73 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 8.21 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.48 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 8.87 (1H, s), 13.80 (1H, bs).

#### 実施例 397

6-フルオロ-5-(5-メチル-4*H*-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール

6-フルオロ-5-(5-メチル-4*H*-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール 16 mg を実施例 16 に従い脱保護した後、LC-MS で精製分離し、標記化合物 4.7 mg を得た。

MS (ESI)  $m/z$  321  $\text{MH}^+$

#### 実施例 398

7-フルオロ-5-(5-メチル-4*H*-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール

製造例 124 で得られた 7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリルを、実施例 16 と同様の方法で脱保護した後、実施例 370、372 に準じた反応に付した後、LC-MS で精製分離し、標記化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  2.40 (3H, s), 7.41 (1H, dd,  $J = 8.0, 4.8$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 8.23 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.47 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 8.53 (1H, s), 8.89 (1H, s).

#### 実施例 399

(5-{7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-4*H*-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルメチル) ジメチルアミン

製造例 124 で得られた、7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-

イル) - ビニル] - 1 - トリチル - 1 *H*-インダゾール - 5 - カルボニトリルから、実施例 16 と同様の方法でトリチル基を除去した後、実施例 370、374 に準じた反応に付した後、LC-MS で分離精製し、標記化合物を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.25 (6H, s), 3.62 (2H, s), 7.43 (1H, dd, J = 8.0, 4.4 Hz), 7.54 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.78 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.83 (1H, d, J = 16.8 Hz), 8.24 (1H, dt, J = 8.0, 1.6 Hz), 8.49 (1H, dd, J = 4.4, 1.6 Hz), 8.56 (1H, s), 8.90 (1H, d, J = 1.6 Hz).

#### 実施例 400

4 - メトキシ - 5 - (5 - メチル - 2 *H*- [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - 3 - [(*E*) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - ビニル] - 1 *H*-インダゾール  
製造例 326 で得た 4 - メトキシ - 3 - [(*E*) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - ビニル] - 1 *H*-インダゾール - 5 - カルボン酸を、製造例 390、391 に従い、ヒドラジドに導いた。ヒドラジド 30 mg のエタノール 5 ml 懸濁液に、*S*-メチル チオアセトイミデート・沃化水素酸塩 32 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。ついで反応溶液にトリエチルアミン 0.069 ml を加え、マイクロウェーブ波照射下に 150℃ で 30 分間反応させた。反応混合物を LC-MS で精製分離し、標記化合物 2.04 mg ととともに下記実施例 401 記載の 4 - メトキシ - 5 - (5 - メチル - 2 *H*- [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - [(*E*) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - ビニル] - 1 *H*-インダゾール 1.44 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.60 (3H, s), 3.88 (3H, s), 7.43-7.73 (1H, m), 7.70-7.77 (2H, m), 7.86-7.96 (4H, m), 8.61-8.71 (2H, m), 8.95-8.99 (1H, m).

MS (ESI) *m/z* 333 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 401

4 - メトキシ - 5 - (5 - メチル - 2 *H*- [1, 3, 4] オキサジアゾール - 2 - イル) - 3 - [(*E*) - 2 - (ピリジン - 3 - イル) - ビニル] - 1 *H*-インダゾール

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 2.67 (3H, s), 4.00 (3H, s), 7.09 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.48 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.90-7.99 (4H, m), 8.66 (1H, bs), 8.76 (1H, d, J = 8.4

Hz), 9.01 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  334  $MH^+$

#### 実施例 402

3-(3-フルオロフェニル)-5-メトキシ-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン

製造例 37 で得た 3-(3-フルオロフェニル)-5-クロロ-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン 35 mg をメタノール 2 ml に溶解し、トリエチルアミン 20  $\mu$ l、クロロ蟻酸エチル 15  $\mu$ l を加え 16 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、減圧下溶媒を留去し、残渣をジクロロメタン 3 ml に溶解した。トリフルオロ酢酸 0.5 ml を加え室温で 30 分攪拌し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルに分配し、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 3 : 7）にて精製し、標記化合物 7.2 5 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  4.08 (3H, s), 6.88 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.08 (1H, dt,  $J = 2.5, 8.1$  Hz), 7.46 (1H, dt,  $J = 6.2, 8.1$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 8.29 (1H, bd,  $J = 8.1$  Hz), 8.32 (1H, bd,  $J = 11.0$  Hz).

#### 実施例 403

3-(ナフタレン-2-イル)-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*c*]ピリジン-5-カルボン酸

実施例 75 で得られた 3-(ナフタレン-2-イル)-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*c*]ピリジン-5-カルボニトリル 40 mg より、実施例 7 の方法で処理することにより、標記化合物 33 mg を淡褐色結晶物として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $DMSO-D_6$ )  $\delta$  7.52-7.63 (2H, m), 7.93-8.23 (4H, m), 8.59 (1H, s), 8.88 (1H, s), 9.20 (1H, s).

#### 製造例 404

1-ベンジル-3-(ナフタレン-2-イル)-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピリジン-5-カルボニトリル

製造例 30 と同様な手法で、3-(ナフタレン-2-イル)-3-オキソプロピオニトリルとベンジルヒドラジンから得られる2-ベンジル-5-(2-ナフチル)-2*H*-ピラゾール-3-イルアミン 900 mg を、製造例 31 と同様な反応に付し、標記化合物 770 mg を淡黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 5.81 (2H, s), 7.25-7.36 (5H, m), 7.54-7.62 (2H, m), 7.94-7.99 (1H, m), 8.04 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.13-8.18 (1H, m), 8.19 (1H, dd, *J* = 2.0, 8.7 Hz), 8.70 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 9.03 (1H, d, *J* = 2.0 Hz), 9.53 (1H, d, *J* = 2.0 Hz).

#### 実施例 405

3-(ナフタレン-2-イル)-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピリジン-5-カルボン酸

製造例 404 で得た 1-ベンジル-3-(ナフタレン-2-イル)-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピリジン-5-カルボニトリル 500 mg を実施例 437 と同様な方法をとることにより、脱保護と同時に加水分解も進行した標記化合物 230 mg を淡褐色粉末として得るとともに、下記実施例 406 記載の 3-(ナフタレン-2-イル)-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピリジン-5-カルボニトリル 20 mg を淡褐色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.55-7.60 (2H, m), 8.08 (1H, d, *J* = 8.5 Hz), 8.14-8.19 (1H, m), 8.18 (1H, dd, *J* = 1.5, 8.5 Hz), 8.59 (1H, s), 9.09 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 9.12 (1H, d, *J* = 1.5 Hz), 13.25-13.40 (1H, bs), 14.25 (1H, bs).

#### 実施例 406

3-(ナフタレン-2-イル)-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピリジン-5-カルボニトリル

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.55 (1H, bt, *J* = 8.4 Hz), 7.58 (1H, bt, *J* = 8.4 Hz), 7.96 (1H, bd, *J* = 8.4 Hz), 8.05 (1H, d, *J* = 8.4 Hz), 8.15 (1H, bd, *J* = 8.4 Hz), 8.23 (1H, dd, *J* = 2.1, 8.4 Hz), 8.69 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 8.93 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 9.47 (1H, d, *J* = 2.1 Hz), 14.35-14.60 (1H, bs).

#### 製造例 407

*N*-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-アセタミド

窒素雰囲気下 2-クロロ-3-ニトロピリジン 47.6 g をテトラヒドロフラン 500 ml に溶解し、2 M の塩化メチル亜鉛テトラヒドロフラン溶液 150 ml、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム(0) 6.9 g を加え、反応液を 70℃ で 2 時間攪拌した。反応液を冷水に注ぎ酢酸エチルで抽出し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、残渣をカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1) に付し、2-メチル-3-ニトロピリジン 35.4 g を無色油状物として得た。次いで 2-メチル-3-ニトロピリジン 35.4 g をメタノール 300 ml-トリエチルアミン 5 ml の混合溶液に溶解し、10% パラジウム炭素 5 g を加え、水素雰囲気下、常温常圧で 6 時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、減圧下溶媒を留去し、粗製の 2-メチル-3-アミノピリジン 33.0 g を淡褐色油状物として得た。次いで粗製の 3-アミノ-2-メチルピリジン 65 g の塩化メチレン溶液 100 ml に、ピリジン 60 ml、無水酢酸 71 ml を室温でそれぞれ加え 3 時間攪拌した。反応液にシリカゲル粉約 150 ml を加え、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=100:3) にて精製し、標記化合物 74 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.25 (3H, s), 2.53 (3H, s), 7.00 (1H, bs), 7.18 (1H, dd,  $J = 4.6, 8.0$  Hz), 8.23 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.30 (1H, d,  $J = 4.6$  Hz).

#### 製造例 408

##### 1-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-1-イル-エタノン

製造例 407 で得られた *N*-(2-メチル-ピリジン-3-イル)-アセタミド 74 g のトルエン溶液に、亜硝酸イソアミル 106 ml、無水酢酸 140 ml、酢酸カリウム 57.6 g を室温で加え、反応液を 80℃ で 2 時間加熱した。反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:5) にて精製し、標記化合物 20 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.83 (3H, s), 7.48 (1H, dd,  $J = 4.7, 8.3$  Hz), 8.37 (1H, s), 8.72 (1H, bd,  $J = 8.3$  Hz), 8.73 (1H, d,  $J = 4.7$  Hz).

## 製造例 409

1-*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン

製造例 408 で得た 1-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-1-イル-エタノン 20 g をメタノール 20 ml-テトラヒドロフラン 80 ml の混合溶液に溶解し、室温で 2 規程水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を加え 0.5 時間攪拌した。反応液に 5 規程塩酸 2 ml を加え中和した後、シリカゲル粉約 50 ml を加え、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：メタノール＝100：2）にて精製し、標記化合物 14.6 g を淡黄色立方晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (1H, dd,  $J = 4.3, 8.6$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 8.36 (1H, bs), 8.64 (1H, dd,  $J = 1.5, 4.3$  Hz).

## 製造例 410

3-ブロモ-1-*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン

製造例 87 と同様な方法で、1-*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン 0.5 g に *N*-ブロモスクシンイミド 750 mg を作用し、標記化合物 570 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7.43 (1H, dd,  $J = 4.3, 8.6$  Hz), 8.07 (1H, dd,  $J = 1.4, 8.6$  Hz), 8.59 (1H, dd,  $J = 1.4, 4.3$  Hz), 13.68 (1H, bs).

## 製造例 411

3-ブロモ-1-トリチル-1-*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン

製造例 410 で得た 3-ブロモ-1-*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン 570 mg を製造例 22 と同様な方法で処理することにより、標記化合物 860 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  6.73 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.14-7.19 (6H, m), 7.20 (1H, dd,  $J = 4.1, 8.8$  Hz), 7.28-7.38 (9H, m), 8.51 (1H, dd,  $J = 4.1$  Hz).

## 製造例 412

3-ブロモ-1-トリチル-1-*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン 4-オキシド

3-ブロモ-1-トリチル-1-*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン 110 mg

を製造例 4 と同様な方法で処理することにより、標記化合物 70 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.25 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.06 (1H, dd,  $J = 6.4, 8.8$  Hz), 7.12-7.17 (6H, m), 7.28-7.38 (9H, m), 8.08 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz).

#### 製造例 4 1 3

3-ブロモ-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ [4, 3-*b*] ピリジン-5-カルボニトリル

3-ブロモ-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ [4, 3-*b*] ピリジン 4-オキシド 300 mg を製造例 5 と同様な方法で処理することにより、標記化合物 240 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.65 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.14-7.18 (6H, m), 7.27 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.29-7.35 (9H, m).

#### 製造例 4 1 4

3- [ (*E*) - 2 - (3-フルオロフェニル) - ビニル ] - 1-トリチル-1*H*-ピラゾロ [4, 3-*b*] ピリジン-5-カルボニトリル

製造例 4 1 3 で得た 3-ブロモ-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ [4, 3-*b*] ピリジン-5-カルボニトリル 180 mg を、実施例 1 9 4 と同じ方法で処理し、粗製の標記化合物 180 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.66 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 6.95-7.01 (1H, m), 7.13-7.22 (7H, m), 7.23-7.40 (12H, m), 7.26 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz), 8.19 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz).

#### 実施例 4 1 5

3- [ (*E*) - 2 - (3-フルオロフェニル) - ビニル ] - 1*H*-ピラゾロ [4, 3-*b*] ピリジン-5-カルボニトリル

製造例 4 1 4 で得た粗製の 3- [ (*E*) - 2 - (3-フルオロフェニル) - ビニル ] - 1-トリチル-1*H*-ピラゾロ [4, 3-*b*] ピリジン-5-カルボニトリル 180 mg を実施例 1 6 と同様に処理し、標記化合物 60 mg を淡黄色粉末として得た。



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.00-7.06 (1H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.40-7.45 (1H, m), 7.47 (1H, d,  $J = 16.9$  Hz), 7.72 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.95 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J = 16.9$  Hz).

#### 実施例 4 1 6

3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-カルボン酸

3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-カルボニトリル 60 mg を実施例 7 と同様な方法で処理し、標記化合物 36 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.14 (1H, bt, 8.5 Hz), 7.44 (1H, dt, 6.2, 7.7 Hz), 7.50 (1H, bd, 7.7 Hz), 7.57 (1H, bd, 8.5 Hz), 7.61 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.14 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.19 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz), 13.07 (1H, bs), 13.68 (1H, bs).

#### 製造例 4 1 7

3-ヨード-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン

製造例 206 と同様な方法で、1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン 5 g に *N*-ヨードスクシンイミド 9.5 g を作用し、標記化合物 5.9 g を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  7.43 (1H, dd,  $J = 4.2, 8.2$  Hz), 8.00 (1H, dd,  $J = 1.3, 8.2$  Hz), 8.53 (1H, dd,  $J = 1.3, 4.2$  Hz), 13.64-13.83 (1H, bs).

#### 製造例 4 1 8

3-ヨード-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン

製造例 417 で得られた 3-ヨード-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン 5.9 g を製造例 22 と同様な方法で処理することにより、標記化合物 10.7 g を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  6.56 (1H, dd,  $J = 1.2, 8.7$  Hz), 6.96 (1H, dd,  $J = 4.3, 8.7$  Hz), 7.15-7.22 (6H, m), 7.25-7.35 (9H, m), 8.53 (1H, dd,  $J = 1.2, 4.3$  Hz).

#### 製造例 4 1 9

3-(ナフタレン-2-イル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン

実施例 4 1 8-m で得られた 3-ヨード-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン 731 mg と 2-ナフタレンボロン酸 340 mg を製造例 1 9 4 に準じた方法で処理し、標記化合物 210 mg を無色粉末として得た。

機器データは、製造例 1 3 のそれと一致した。

#### 実施例 4 2 0

5-クロロ-3-ナフタレン-2-イル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン

製造例 4 1 9 で得た 3-(ナフタレン-2-イル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン 210 mg を製造例 4 と同様に処理した後、残渣のトルエン溶液 2 ml に室温でオキシ塩化リン 190  $\mu$ l を加え、製造例 2 8 に準じた方法で処理することにより、標記化合物 60 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.48-7.55 (2H, m), 7.83 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.85-7.90 (1H, m), 7.97 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 8.01-8.06 (1H, m), 8.52 (1H, dd,  $J = 1.8, 8.9$  Hz), 9.08 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz).

#### 製造例 4 2 1

5-クロロ-3-(ナフタレン-2-イル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン

実施例 4 2 0 で得た 5-クロロ-3-(ナフタレン-2-イル)-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン 170 mg を製造例 2 2 と同様に処理し、標記化合物 340 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.56 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 6.94 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.22-7.28 (6H, m), 7.28-7.36 (9H, m), 7.44-7.52 (2H, m), 7.81-7.85 (1H, m), 7.87 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.97-8.03 (1H, m), 8.38 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.7$  Hz), 9.08 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz).

#### 製造例 4 2 2

3-(ナフタレン-2-イル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-イルアミン

5-クロロ-3-(ナフタレン-2-イル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン280mgをトルエン8mlに溶解し、*t*-ブトキシナトリウム73mg、ベンゾフェノンイミン180 $\mu$ l、2, 2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-ビナフチル100mg、トリス(ジベンジリデンアセトン)ビスパラジウム56mgを加え100℃で1.5時間加熱した。反応液を室温に戻し、減圧下溶媒を留去し、残渣にテトラヒドロフラン5mlと5規定塩酸0.3mlを加え室温で1時間攪拌した。得られた反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:3)にて精製し、標記化合物220mgを無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.47-4.63 (2H, bs), 6.25 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 6.43 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.24-7.33 (15H, m), 7.39-7.48 (2H, m), 7.78-7.82 (1H, m), 7.83 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.92-7.96 (1H, m), 8.36 (1H, dd,  $J = 1.6, 8.8$  Hz), 9.06 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz).

#### 製造例423

シクロプロパンカルボン酸 [3-(ナフタレン-2-イル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-イル] アミド

3-(ナフタレン-2-イル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-イルアミン20mgをトルエン3mlに溶解し、トリエチルアミン20 $\mu$ l、シクロプロパンカルボン酸クロリド10 $\mu$ lを室温に加えて一昼夜攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸ナトリウムで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=1:4)にて精製し、標記化合物20mgを無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88-0.95 (2H, m), 1.03-1.12 (2H, m), 1.57-1.65 (1H, m), 6.64 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz), 7.23-7.33 (15H, m), 7.42-7.51 (2H, m), 7.80-7.86 (1H, m), 7.86 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.92-7.98 (1H, m), 7.96 (1H, d,  $J = 9.4$  Hz), 8.35 (1H, dd,  $J = 1.8, 8.4$  Hz), 8.45 (1H, bs), 9.01 (1H, d,  $J = 1.8$  Hz).

## 実施例 4 2 4

シクロプロパンカルボン酸 [3-(ナフタレン-2-イル)-1*H*-ピラゾロ[4,3-*b*]ピリジン-5-イル] アミド

製造例 4 2 3 で得られたシクロプロパンカルボン酸 (3-ナフタレン-2-イル-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4,3-*b*]ピリジン-5-イル) アミド 20 mg を実施例 1 6 と同様な方法で脱保護することにより、標記化合物 9.1 mg を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0.89-0.95 (2H, m), 1.00-1.15 (2H, m), 1.96-2.04 (1H, m), 7.45-7.54 (2H, m), 7.84-7.90 (1H, m), 7.93 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.97 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.97-8.03 (1H, m), 8.25 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.49 (1H, dd, J = 1.9, 8.9 Hz), 9.11 (1H, s).

## 製造例 4 2 5

2-ヨード-4-メチル-5-ニトロピリジン

2-アミノ-4-メチル-5-ニトロピリジン 1.0 g のジヨードメタン 10 ml 溶液に室温で亜硝酸イソペンチル 1.8 ml を加えて、同温で 30 分間攪拌し、80℃まで昇温して 2 時間攪拌した。ジヨードメタンを減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 20) で精製分離し、標記化合物 897 mg を無色結晶物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.58 (3H, s), 7.77 (1H, s), 8.90 (1H, s).

## 製造例 4 2 6

6-ヨード-4-メチルピリジン-3-イルアミン

2-ヨード-4-メチル-5-ニトロピリジン 1.76 g の濃塩酸 7.0 ml およびジエチルエーテル 7.0 ml 溶液に室温で塩化すず (II) 6.32 g を加えて、100℃で 4 時間攪拌した。室温まで冷却後、5 規定の水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とし、塩化メチレンで希釈し、不溶物をセライト濾過した。濾液の有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去し、標記化合物 897 mg を橙褐色結晶物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.10 (3H, s), 3.61 (2H, bs), 7.33 (1H, s), 7.80 (1H, s).

## 製造例 4 2 7

N- (6-ヨード-4-メチルピリジン-3-イル) アセトアミド

製造例 4 2 6 で得られた 6-ヨード-4-メチルピリジン-3-イルアミン 1. 55 g を製造例 1 7 6 と同様な方法で処理し標記化合物 1. 68 g を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.21 (3H, s), 2.22 (3H, s), 6.89 (1H, bs), 7.56 (1H, s), 8.62 (1H, s).

## 製造例 4 2 8

1- (5-ヨード-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-1-イル) エタノン

N- (6-ヨード-4-メチルピリジン-3-イル) アセトアミド 1. 68 g を製造例 4 0 8 に準じた方法で処理することにより、標記化合物 1. 58 g を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.80 (3H, s), 8.10 (2H, d,  $J = 0.8$  Hz), 9.56 (1H, t,  $J = 0.8$  Hz).

## 製造例 4 2 9

1 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-5-カルボニトリル

製造例 4 2 8 で得られる 1- (5-ヨード-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-1-イル) エタノン 6. 40 g、シアン化亜鉛 5. 24 g およびテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 2. 58 g の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド 70 ml 懸濁液を 40℃ で 2 日間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライト濾過した。濾液を飽和塩化アンモニウム、飽和食塩水で準じ洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : *n*-ヘキサン = 1 : 10 ~ 1 : 1) で精製分離し、標記化合物 2. 78 g を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  8.34 (1H, d,  $J = 0.8$  Hz), 8.38 (1H, d,  $J = 0.8$  Hz), 9.09 (1H, t,  $J = 0.8$  Hz).

## 製造例 4 3 0

3-ヨード-1 H-ピラゾロ [3, 4-c] ピリジン-5-カルボニトリル

1 *H*-ピラゾロ [3, 4-*c*] ピリジン-5-カルボニトリル 2. 78 g より、製造例 206 の方法で、標記化合物 5. 89 g (*N*, *N*-ジメチルホルムアミド残存) を無色結晶物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 8.08 (1H, d, *J* = 0.8 Hz), 9.05 (1H, t, *J* = 0.8 Hz).

#### 製造例 431

3-ヨード-1-トリチル-1 *H*-ピラゾロ [3, 4-*c*] ピリジン-5-カルボニトリル

3-ヨード-1 *H*-ピラゾロ [3, 4-*c*] ピリジン-5-カルボニトリル 5. 8 g の塩化メチレン 70 ml 溶液に室温でジイソプロピルエチルアミン 13. 1 ml、よう化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム 2. 4 g および塩化トリチル 12. 0 g を加えて、同温で 1 日攪拌した。減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム、飽和食塩水で準じ洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1 : 10) で精製分離し、標記化合物 5. 2 g を無色結晶物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.10-7.15 (6H, m), 7.27-7.36 (9H, m), 7.60 (1H, d, *J* = 1.2 Hz), 7.84 (1H, d, *J* = 1.2 Hz).

#### 製造例 432

3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1 *H*-ピラゾロ [3, 4-*c*] ピリジン-5-カルボニトリル

3-ヨード-1-トリチル-1 *H*-ピラゾロ [3, 4-*c*] ピリジン-5-カルボニトリル 1. 0 g より、実施例 194 に準じた方法で、標記化合物 326 mg を無色結晶物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.98-7.04 (1H, m), 7.15-7.36 (20H, m), 7.73 (1H, d, *J* = 1.2 Hz), 8.30 (1H, d, *J* = 1.2 Hz).

#### 実施例 433

3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1 *H*-ピラゾロ [3, 4-*c*] ピリジン-5-カルボン酸

製造例 4 3 2 で得られた 3 - [ (E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジン - 5 - カルボニトリル 87 mg より、実施例 16 に準じてトリチル基を脱保護し、次いで実施例 7 の方法で処理することにより標記化合物 55 mg を淡黄色結晶物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7.11 (1H, td, J = 8.0, 2.0 Hz), 7.42 (1H, dd, J = 14.4, 8.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.58 (1H, d, 16.4 Hz), 7.69 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.79 (1H, d, J = 14.4 Hz), 8.89 (1H, d, J = 1.2 Hz), 9.07 (1H, s).

#### 製造例 4 3 4

2 - ベンジル - 5 - (ナフタレン - 2 - イル) - 4 - ニトロソ - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミン

製造例 4 0 4 の中間体として得られる 2 - ベンジル - 5 - (2 - ナフチル) - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミン 600 mg をエタノール 15 ml - 濃塩酸 0.5 ml の混合溶媒に溶解し、氷冷下で亜硝酸イソアミル 340 μl を滴下した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルに分配し、有機層を抽出し、水洗した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 3 : 7）で精製し、標記化合物 440 mg を赤褐色針状結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.24 (2H, s), 7.26-7.31 (3H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 7.51-7.58 (2H, m), 7.92-7.96 (1H, m), 7.97-8.01 (1H, m), 7.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.26 (1H, dd, J = 1.6, 8.8 Hz), 8.57 (2H, bs), 8.88 (1H, s).

#### 製造例 4 3 5

2 - ベンジル - 5 - (ナフタレン - 2 - イル) - 2 H - ピラゾール - 3, 4 - ジアミン

製造例 4 3 4 で得られた 2 - ベンジル - 5 - (ナフタレン - 2 - イル) - 4 - ニトロソ - 2 H - ピラゾール - 3 - イルアミン 200 mg をメタノール - テトラヒドロフランの混合溶媒に溶解し、パラジウム - 炭素 100 mg を加え、水素雰囲気下、常温常圧で 2 時間攪拌した。反応液をセライトろ過し、減圧下溶媒を留去し、標記化合物 190 mg を黄褐色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.45 (2H, bs), 4.77 (2H, bs), 5.16 (2H, s), 7.19 (2H, d,  $J = 7.1$  Hz), 7.22 (1H, t,  $J = 7.1$  Hz), 7.30 (2H, t,  $J = 7.1$  Hz), 7.41 (1H, bt,  $J = 7.9$  Hz), 7.45 (1H, bt,  $J = 7.9$  Hz), 7.82 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.86 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 8.05 (1H, dd,  $J = 1.6, 8.8$  Hz), 8.38 (1H, dd,  $J = 1.6$  Hz).

#### 製造例 4 3 6

1-ベンジル-3-(ナフタレン-2-イル)-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピラジン

2-ベンジル-5-(ナフタレン-2-イル)-2*H*-ピラゾール-3, 4-ジアミン 190 mg をメタノール 10 ml に溶解し、グリオキサール 40% 水溶液 100  $\mu$ l を加え、室温で 5 時間攪拌した。反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を抽出し、水洗した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:5) で精製し、標記化合物 180 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  5.80 (2H, s), 7.26-7.36 (3H, m), 7.42-7.47 (2H, m), 7.48-7.55 (2H, m), 7.85-7.90 (1H, m), 8.02 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.99-8.04 (1H, m), 8.53 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 8.55 (1H, dd,  $J = 1.7, 8.4$  Hz), 8.70 (1H, d,  $J = 2.1$  Hz), 9.08 (1H, s).

#### 実施例 4 3 7

3-ナフタレン-2-イル-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピラジン

製造例 4 3 6 で得た 1-ベンジル-3-(ナフタレン-2-イル)-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピラジン 50 mg とピリジン塩酸塩 1.0 g の混合物を 200  $^{\circ}\text{C}$  で 24 時間加熱した。反応液を室温に戻し、水と酢酸エチルに分配し、酢酸エチルで抽出し、有機層を水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=3:7) にて精製し、標記化合物 21 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7.52-7.59 (2H, m), 7.93-7.98 (1H, m), 8.02-8.07 (1H, m), 8.06 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 8.50 (1H, dd,  $J = 1.4, 9.0$  Hz), 8.67 (1H, d,  $J$



= 2.0 Hz), 8.78 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 9.06 (1H, s), 14.27 (1H, bs).

#### 製造例 4 3 8

*N*-[2-ベンジル-5-(ナフタレン-2-イル)-4-ニトロソ-2*H*-ピラゾール-3-イルアミノ]-マロナミック酸 エチルエステル

製造例 4 3 4 で得られた 2-ベンジル-5-(ナフタレン-2-イル)-4-ニトロソ-2*H*-ピラゾール-3-イルアミン 200 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解し、トリエチルアミン 300  $\mu$ l、クロロカルボニル酢酸エチル 270  $\mu$ l を加え一昼夜室温で攪拌した。反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を抽出し、水洗した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 3 : 7）で精製し、標記化合物 2100 mg を緑色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.19 (3H, t,  $J = 7.3$  Hz), 3.61 (2H, s), 4.14 (2H, q,  $J = 7.3$  Hz), 5.32 (2H, s), 7.27-7.38 (5H, m), 7.53-7.61 (2H, m), 7.95-8.00 (1H, m), 8.02-8.06 (1H, m), 8.03 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.17 (1H, dd,  $J = 1.4, 8.7$  Hz), 8.72 (1H, bs), 11.02 (1H, bs).

#### 製造例 4 3 9

1-ベンジル-3-(ナフタレン-2-イル)-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピラジン-5-カルボン酸

製造例 4 3 8 で得た *N*-[2-ベンジル-5-(ナフタレン-2-イル)-4-ニトロソ-2*H*-ピラゾール-3-イルアミノ]-マロナミック酸 エチルエステル 50 mg をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%) のメタノール溶液 30 mg を加え、50℃で10分間加熱した。反応液を希塩酸と酢酸エチルに分配し、有機層を抽出し、水洗した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 1）で精製し、標記化合物 22 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  5.38 (2H, s), 7.24-7.31 (3H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 7.50-7.56 (2H, m), 7.90-7.95 (1H, m), 7.99-8.04 (1H, m), 8.02 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.21 (1H, bs), 8.39 (1H, dd,  $J = 1.4, 8.8$  Hz), 8.91 (1H, d,  $J = 1.4$  Hz).

## 製造例 4 4 0

1-ベンジル-3-(ナフタレン-2-イル)-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピラジーン-5-カルボン酸 メチルエステル

1-ベンジル-3-(ナフタレン-2-イル)-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピラジーン-5-カルボン酸 20 mg を *N,N*-ジメチルホルムアミド 5 ml に溶解し、炭酸カリウム 10 mg、よう化メチル 20  $\mu$ l を加え室温で 3 時間攪拌した。反応液を水と酢酸エチルに分配し、有機層を抽出し、水洗した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：10）で精製し、標記化合物 20 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.07 (3H, s), 5.65 (2H, s), 7.25-7.36 (3H, m), 7.40-7.44 (2H, m), 7.45-7.52 (2H, m), 7.82-7.87 (1H, m), 7.93 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.96-8.01 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.48 (1H, dd,  $J = 1.5, 8.5$  Hz), 8.97 (1H, s).

## 実施例 4 4 1

3-ナフタレン-2-イル-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピラジーン-5-カルボン酸

製造例 4 4 0 で得た 1-ベンジル-3-(ナフタレン-2-イル)-1*H*-ピラゾロ[3, 4-*b*]ピラジーン-5-カルボン酸 メチルエステル 150 mg を実施例 4 3 7 と同様な方法で処理し、標記化合物 54 mg を淡褐色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.52-7.58 (2H, m), 7.88-7.93 (1H, m), 7.93-7.99 (1H, m), 7.98 (1H, s), 8.00 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 8.24 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 8.72 (1H, bs).

## 実施例 4 4 2

実施例 7 で得られた 3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-カルボン酸と種々のアミンを実施例 4 4 と同様な方法で縮合し、実施例 4 4 3～4 4 6 を得た。

## 実施例 4 4 3

3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-カ

ルボン酸 カルバモイルメチルーアミド

MS (ESI)m/z 314 MH<sup>+</sup>

実施例 4 4 4

3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 *H*-ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - カ  
ルボン酸 (1 - カルバモイル - エチル) - アミド

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.44 (3H, d, J = 7.5 Hz), 4.99 (1H, dq, J = 7.5 Hz), 7.28 (1H, dt, J = 2.4, 7.9 Hz), 7.27 (1H, bs), 7.59 (1H, dt, J = 6.0, 7.9 Hz), 7.64 (1H, bs), 8.13 (1H, bd, J = 9.0 Hz), 8.25 (1H, bd, J = 9.0 Hz), 8.29 (1H, dd, J = 2.4, 10.5 Hz), 8.39 (1H, bd, J = 7.9 Hz), 8.83 (1H, d, J = 7.5 Hz).

MS (ESI)m/z 328 MH<sup>+</sup>

実施例 4 4 5

3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 *H*-ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - カ  
ルボン酸 (1 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシーエチル) - アミド

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3.95 (1H, dd, J = 4.7, 11.2 Hz), 4.05 (1H, dd, J = 4.4, 11.2 Hz), 4.66 (1H, bt, J = 4.7 Hz), 7.14 (1H, dt, J = 2.6, 8.6 Hz), 7.56 (1H, dt, J = 6.0, 8.0 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.22 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.23 (1H, bd, J = 10.5 Hz), 8.47 (1H, bd, J = 8.6 Hz).

MS (ESI)m/z 344 MH<sup>+</sup>

実施例 4 4 6

3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 *H*-ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - カ  
ルボン酸 (1 - カルバモイル - 2 - フェニル - エチル) - アミド

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.15 (1H, dd, J = 8.4, 13.9 Hz), 3.22 (1H, dd, J = 5.5, 13.9 Hz), 4.66 (1H, dt, J = 5.5, 8.4 Hz), 7.16 (1H, bt, J = 7.4 Hz), 7.23 (2H, bt, J = 7.4 Hz), 7.23 (1H, bs), 7.30 (1H, dt, J = 2.8, 7.9 Hz), 7.38 (2H, d, J = 7.4 Hz), 7.60 (1H, dt, J = 6.2, 7.9 Hz), 7.66 (1H, bs), 8.04 (1H, bd, J = 9.0 Hz), 8.20 (1H, bd, J = 9.0 Hz), 8.29 (1H, bd, J = 10.5 Hz), 8.36 (1H, bd, J = 7.9 Hz), 8.63 (1H, d, J = 8.4 Hz).

MS (ESI)m/z 404 MH<sup>+</sup>

## 実施例 4 4 7

実施例 4 0 3 で得られた、3 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 *H*-ピラゾロ [3, 4 - *c*] ピリジン - 5 - カルボン酸と種々のアミンを、実施例 4 4 と同様な方法で縮合し、実施例 4 4 8 ~ 4 5 1 を得た。

## 実施例 4 4 8

3 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 *H*-ピラゾロ [3, 4 - *c*] ピリジン - 5 - カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  329  $MH^+$

## 実施例 4 4 9

3 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 *H*-ピラゾロ [3, 4 - *c*] ピリジン - 5 - カルボン酸 (フラン - 2 - イルメチル) アミド

MS (ESI)  $m/z$  369  $MH^+$

## 実施例 4 5 0

3 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 *H*-ピラゾロ [3, 4 - *c*] ピリジン - 5 - カルボン酸 [(1 *S*) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピル] アミド

MS (ESI)  $m/z$  375  $MH^+$

## 実施例 4 5 1

3 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 *H*-ピラゾロ [3, 4 - *c*] ピリジン - 5 - カルボン酸 [(1 *S*) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル] アミド

MS (ESI)  $m/z$  409  $MH^+$

## 実施例 4 5 2

実施例 4 1 6 で得られた、3 - [(*E*) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル] - 1 *H*-ピラゾロ [4, 3 - *b*] ピリジン - 5 - カルボン酸と種々のアミンを、実施例 4 4 と同様な方法で縮合し、実施例 4 5 3 ~ 4 6 3 の化合物を得た。

## 実施例 4 5 3

3 - [(*E*) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル] - 1 *H*-ピラゾロ [4, 3 - *b*] ピリジン - 5 - カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  323  $MH^+$

## 実施例 4 5 4

3 - [ (E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 1 H-ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 (フラン - 2 - イルメチル) - アミド

MS (ESI)m/z 363 MH<sup>+</sup>

## 実施例 4 5 5

3 - [ (E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 1 H-ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 (テトラヒドロフラン - 2 - イルメチル) - アミド

MS (ESI)m/z 367 MH<sup>+</sup>

## 実施例 4 5 6

3 - [ (E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 1 H-ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 (2 - アセチルアミノ - エチル) - アミド

MS (ESI)m/z 368 MH<sup>+</sup>

## 実施例 4 5 7

3 - [ (E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 1 H-ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 (1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチル - プロピル) - アミド

MS (ESI)m/z 369 MH<sup>+</sup>

## 実施例 4 5 8

3 - [ (E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 1 H-ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - エチル) - アミド

MS (ESI)m/z 403 MH<sup>+</sup>

## 実施例 4 5 9

3 - [ (E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 1 H-ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 5 - カルボン酸 (ピリジン - 3 - イルメチル) - アミド

MS (ESI)m/z 374 MH<sup>+</sup>

## 実施例 4 6 0

3 - [ (E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 1 H - ピラゾロ [ 4 ,  
3 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 (チオフェン - 2 - イルメチル) - アミド

MS (ESI)m/z 379 MH<sup>+</sup>

実施例 4 6 1

3 - [ (E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 1 H - ピラゾロ [ 4 ,  
3 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 (1 - カルバモイル - 2 - フェニル - エチル)  
- アミド

MS (ESI)m/z 430 MH<sup>+</sup>

実施例 4 6 2

3 - [ (E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 1 H - ピラゾロ [ 4 ,  
3 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 (1 - カルバモイル - 2 - ヒドロキシ - エチ  
ル) - アミド

MS (ESI)m/z 370 MH<sup>+</sup>

実施例 4 6 3

3 - [ (E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 1 H - ピラゾロ [ 4 ,  
3 - b ] ピリジン - 5 - カルボン酸 (1 - カルバモイル - エチル) - アミド

MS (ESI)m/z 354 MH<sup>+</sup>

実施例 4 6 4

実施例 4 3 3 で得られた、3 - [ (E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル ]  
- 1 H - ピラゾロ [ 3 , 4 - c ] ピリジン - 5 - カルボン酸と種々のアミンを、実  
施例 4 4 と同様な方法で縮合し、実施例 4 6 5 ~ 4 6 9 の化合物を得た。

実施例 4 6 5

3 - [ (E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 ,  
4 - c ] ピリジン - 5 - カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)m/z 323 MH<sup>+</sup>

実施例 4 6 6

3 - [ (E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 1 H - ピラゾロ [ 3 ,  
4 - c ] ピリジン - 5 - カルボン酸 (フラン - 2 - イルメチル) アミド

MS (ESI)  $m/z$  363  $MH^+$

実施例 4 6 7

3 - [ (E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 1 *H* - ピラゾロ [3, 4 - *c*] ピリジン - 5 - カルボン酸 [ (1 *S*) - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - メチルプロピル ] アミド

MS (ESI)  $m/z$  369  $MH^+$

実施例 4 6 8

3 - [ (E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 1 *H* - ピラゾロ [3, 4 - *c*] ピリジン - 5 - カルボン酸 [ (1 *S*) - 2 - ヒドロキシ - 1 - フェニルエチル ] アミド

MS (ESI)  $m/z$  403  $MH^+$

実施例 4 6 9

3 - [ (E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 1 *H* - ピラゾロ [3, 4 - *c*] ピリジン - 5 - カルボン酸 [ (1 *S*) - 1 - カルバモイルエチル ] アミド

MS (ESI)  $m/z$  354  $MH^+$

実施例 4 7 0

実施例 4 0 5 で得られた、3 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 *H* - ピラゾロ [3, 4 - *b*] ピリジン - 5 - カルボン酸と種々のアミンを、実施例 4 4 と同様な方法で縮合し、実施例 4 7 1 ~ 4 7 7 の化合物を得た。

実施例 4 7 1

3 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 *H* - ピラゾロ [3, 4 - *b*] ピリジン - 5 - カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  329  $MH^+$

実施例 4 7 2

3 - (ナフタレン - 2 - イル) - 1 *H* - ピラゾロ [3, 4 - *b*] ピリジン - 5 - カルボン酸 (フラン - 2 - イルメチル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  369  $MH^+$

## 実施例 4 7 3

3 - (ナフタレン-2-イル) - 1 *H*-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボン酸 (テトラヒドロフラン-2-イルメチル) - アミド

MS (ESI)*m/z* 373  $MH^+$

## 実施例 4 7 4

3 - (ナフタレン-2-イル) - 1 *H*-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボン酸 (2-アセチルアミノ-エチル) - アミド

MS (ESI)*m/z* 374  $MH^+$

## 実施例 4 7 5

3 - (ナフタレン-2-イル) - 1 *H*-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル) - アミド

MS (ESI)*m/z* 380  $MH^+$

## 実施例 4 7 6

3 - (ナフタレン-2-イル) - 1 *H*-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボン酸 (1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル) - アミド

MS (ESI)*m/z* 375  $MH^+$

## 実施例 4 7 7

3 - (ナフタレン-2-イル) - 1 *H*-ピラゾロ [3, 4-b] ピリジン-5-カルボン酸 (チオフェン-2-イルメチル) - アミド

MS (ESI)*m/z* 385  $MH^+$

## 実施例 4 7 8

フラン-2-カルボン酸 [3 - (ナフタレン-2-イル) - 1 *H*-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イル] アミド

製造例 4 2 2 で得られた、3 - (ナフタレン-2-イル) - 1-トリチル-1 *H*-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イルアミン 20 mg とフラン-2-カルボン酸クロリドを、製造例 4 2 3 と同様な方法で反応させ、次いで実施例 1 6 と同様に脱保護し、標記化合物 10.3 mg を淡褐色結晶として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  6.69 (1H, dd,  $J = 1.9, 3.5$  Hz), 7.39 (1H, dd,  $J =$



0.8, 3.5 Hz), 7.46-7.54 (2H, m), 7.81 (1H, dd,  $J = 0.8, 1.9$  Hz), 7.86-7.90 (1H, m), 7.95 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 8.02-8.05 (1H, m), 8.05 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 8.34 (1H, d,  $J = 9.5$  Hz), 8.47 (1H, dd,  $J = 1.5, 8.5$  Hz), 9.10 (1H, s).

#### 実施例 479

*N*-[3-(ナフタレン-2-イル)-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-イル]アセタミド

実施例 478 と同様な方法で、3-(ナフタレン-2-イル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-イルアミン 20 mg とアセチルクロリドから、標記化合物 9.4 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.24 (3H, bs), 7.45-7.53 (2H, m), 7.85-7.89 (1H, m), 7.93 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.96-8.00 (1H, m), 7.98 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 8.27 (1H, bd,  $J = 9.1$  Hz), 8.48 (1H, dd,  $J = 1.6, 8.7$  Hz), 9.10 (1H, s).

#### 実施例 480

*N*-[3-(ナフタレン-2-イル)-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-イル]-2-(チオフェン-2-イル)アセタミド

実施例 478 と同様な方法で、3-(ナフタレン-2-イル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-イルアミン 20 mg と 2-チオフェン酢酸クロリドから、標記化合物 11.6 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.06 (2H, s), 6.99 (1H, dd,  $J = 3.6, 5.1$  Hz), 7.07 (1H, dd,  $J = 1.2, 3.6$  Hz), 7.31 (1H, dd,  $J = 1.2, 5.1$  Hz), 7.46-7.54 (2H, m), 7.86-7.90 (1H, m), 7.94 (1H, d,  $J = 8.5$  Hz), 7.97-8.03 (1H, m), 7.99 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 8.28 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 8.49 (1H, dd,  $J = 1.7, 8.5$  Hz), 9.11 (1H, s).

#### 実施例 481

3-(ナフタレン-2-イル)-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-イルアミン

製造例 422 で得られた 3-(ナフタレン-2-イル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-イルアミン 15 mg を、実施例 16 と同様な方法で脱保護し、標記化合物 7.1 mg を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  6.79 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.44-7.52 (2H, m), 7.74 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.84-7.88 (1H, m), 7.93 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 7.93-7.97 (1H, m), 8.32 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 8.86 (1H, bs).

#### 製造例 4 8 2

3 - [ (E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン

製造例 4 1 8 で得られた 3 - ヨード - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン 1. 95 g と製造例 1 3 7 で得られた 2 - [ (E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 4, 4, 5, 5 - テトラメチル - [1, 3, 2] ジオキサボロラン 1. 0 g を実施例 1 9 4 に準じた方法で反応させることにより、標記化合物 730 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.62 (1H, dd,  $J = 1.0, 9.0$  Hz), 6.92 (1H, dd,  $J = 4.5, 9.0$  Hz), 7.04 (2H, t,  $J = 8.7$  Hz), 7.21-7.32 (15H, m), 7.38 (1H, d,  $J = 16.7$  Hz), 7.57 (2H, dd,  $J = 5.2, 8.7$  Hz), 8.15 (1H, d,  $J = 16.7$  Hz), 8.53 (1H, dd,  $J = 1.0, 4.5$  Hz).

#### 製造例 4 8 3

3 - [ (E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン - 4 - オキシド

製造例 4 8 2 で得られた 3 - [ (E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 1 - トリチル - 1 H - ピラゾロ [4, 3 - b] ピリジン 470 mg と m-クロロ過安息香酸 216 mg を、製造例 4 に準じた方法で反応させることにより標記化合物 210 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.21 (1H, d,  $J = 8.7$  Hz), 6.76 (1H, dd,  $J = 6.0, 8.7$  Hz), 7.02 (2H, t,  $J = 8.8$  Hz), 7.16-7.23 (6H, m), 7.28-7.35 (9H, m), 7.46 (1H, d,  $J = 16.5$  Hz), 7.53 (2H, dd,  $J = 5.6, 8.8$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J = 16.5$  Hz), 8.06 (1H, dd,  $J = 6.0$  Hz).

#### 実施例 4 8 4

5 - クロロ - 3 - [ (E) - 2 - (3 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 1 H - ピラ

## ゾロ [4, 3-b] ピリジン

製造例 483 で得られた 3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-4-オキシド 210 mg をトルエン 5 ml に溶解し、室温でオキシ塩化リン 240  $\mu$ l を加え 4 日間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (n-ヘキサン: 酢酸エチル = 3 : 1) で精製し標記化合物 75 mg を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.08 (2H, t, J = 8.7 Hz), 7.36 (1H, d, J = 8.9 Hz), 7.37 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.62 (2H, dd, J = 6.0, 8.7 Hz), 7.80 (1H, d, J = 8.9 Hz), 8.10 (1H, d, J = 16.4 Hz).

## 製造例 485

3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イルアミン

実施例 484 で得られた 5-クロロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジンを製造例 22 に従いトリチル化することにより得られる 5-クロロ-3-[(2E)-2-(3-フルオロフェニル)ビニル]-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン 60 mg を、製造例 422 と同様の方法でベンゾフェノンイミンと処理することにより、標記化合物 40 mg を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  4.53 (2H, bs), 6.21 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.40 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.02 (2H, t, J = 8.6 Hz), 7.19-7.25 (6H, m), 7.25-7.32 (10H, m), 7.53 (2H, dd, J = 5.0, 8.6 Hz), 7.98 (1H, d, J = 16.5 Hz).

## 製造例 486

3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン-5-イルアミン

製造例 37 で得られた 3-(3-フルオロフェニル)-5-クロロ-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ [4, 3-b] ピリジン 1.1 g を製造例 422 と同様の方法

でベンゾフェノンイミンと処理することにより、標記化合物 690 mg を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.40-4.65 (2H, bs), 6.22 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 6.40 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.18-7.25 (6H, m), 7.26-7.32 (9H, m), 7.35 (1H, dt,  $J = 6.2, 8.2$  Hz), 8.15 (1H, bd,  $J = 11.2$  Hz), 8.18 (1H, d,  $J = 8.2$  Hz).

#### 実施例 487

3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-イルアミン

3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-イルアミンを実施例 16 などと同様な方法でトリフルオロ酢酸で処理し、LC-MS で精製することにより標記化合物を得た。

MS (ESI)  $m/z$  229  $\text{MH}^+$

#### 実施例 488

製造例 486 で得られた 3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-イルアミン 25 mg ずつを数本の試験管に入れ、テトラヒドロフラン 0.5 ml を加え、種々の酸塩化物 0.07 mmol、トリエチルアミン 0.07 mmol を加え室温で一昼夜放置した。反応液に水 2 ml を加え酢酸エチル 4 ml で抽出し、窒素を吹き付けて溶媒を留去した。得られた残渣に 70% トリフルオロ酢酸のジクロロメタン溶液 0.5 ml を加え室温で 15 分ソニケーションした後、窒素を吹き付けることにより溶媒を留去した。残渣を 0.25 ml の *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶解し、LC-MS により精製することにより実施例 489 ~ 492 の化合物を得た。

#### 実施例 489

シクロプロパンカルボン酸 [3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-イル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  297  $\text{MH}^+$

#### 実施例 490

フラン-2-カルボン酸 [3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-ピラゾロ[4,

3-b] ピリジン-5-イル} -アミド

MS (ESI)  $m/z$  323  $MH^+$

実施例 491

*N*-[3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル} -アセタミド

MS (ESI)  $m/z$  271  $MH^+$

実施例 492

*N*-[3-(3-フルオロフェニル)-1*H*-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル} -2-(チオフェン-2-イル) -アセタミド

MS (ESI)  $m/z$  353  $MH^+$

実施例 493

製造例 485 で得られた 3-[ (*E*)-2-(3-フルオロフェニル) ビニル] -1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イルアミンを、実施例 488 と同様な方法で種々の酸クロリドと作用させ、脱保護した後、LC-MS で精製することにより、実施例 494~497 の化合物を得た。

実施例 494

シクロプロパンカルボン酸 {3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフェニル) -ビニル] -1*H*-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル} -アミド

MS (ESI)  $m/z$  323  $MH^+$

実施例 495

フラン-2-カルボン酸 {3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフェニル) -ビニル] -1*H*-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル} -アミド

MS (ESI)  $m/z$  349  $MH^+$

実施例 496

*N*-{3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフェニル) -ビニル] -1*H*-ピラゾロ[4, 3-b]ピリジン-5-イル} -アセタミド

MS (ESI)  $m/z$  297  $MH^+$

実施例 497

*N*-{3-[*(E)*-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-ピラゾロ  
[4, 3-*b*]ピリジン-5-イル}-2-(チオフェン-2-イル)-アセタミ  
ド

MS (ESI)  $m/z$  379  $MH^+$

#### 製造例 498

3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピ  
リジン-5-カルボニトリル

製造例 36 で得られた 3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピ  
ラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-4-オキシド 13.3 g を製造例 5 に従いシアノ  
化し、標記化合物 11.9 g を無色粉末として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  6.90 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.20-7.25 (6H, m), 7.31  
(1H, dt,  $J = 2.8, 8.6$  Hz), 7.34-7.43 (9H, m), 7.61 (1H, dt,  $J = 6.0, 8.0$  Hz), 7.77 (1H,  
d,  $J = 9.0$  Hz), 8.03 (1H, ddd,  $J = 1.6, 2.8, 10.4$  Hz), 8.16 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz).

#### 製造例 499

エチル 3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-  
-*b*]ピリジン-5-カルボキシイミデート

窒素雰囲気下、金属ナトリウム 100 mg を乾燥メタノール 10 ml に加え完全  
に金属が消失した後、製造例 498 で得られた 3-(3-フルオロフェニル)-1-  
トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-カルボニトリル 480  
mg と乾燥テトラヒドロフラン 5 ml を加え、室温で 2 日間攪拌した。生成物をろ  
取し、ジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物 440 mg を無色粉末として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.89 (3H, s), 6.88 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.18-  
7.23 (6H, m), 7.26 (1H, dt,  $J = 3.0, 8.0$  Hz), 7.32-7.40 (9H, m), 7.58 (1H, dt,  $J = 5.5,$   
8.0 Hz), 7.63 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.08 (1H, bd,  $J = 10.5$  Hz), 8.29 (1H, bd,  $J = 8.0$   
Hz), 9.27 (1H, s).

#### 製造例 500

3-(3-フルオロフェニル)-5-(5-メチル-1*H*-[1, 2, 4]トリア  
ゾール-3-イル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン

製造例 499 で得られたエチル [3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-カルボキシイミデート 100 mg とアセトヒドラジド 44 mg をピリジン 3 ml に溶解し、130℃で2.5日間加熱した。反応液にシリカゲルを加え、減圧下溶媒を留去して得られる残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝4：6）で精製し、標記化合物 60 mg を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.50 (3H, s), 6.72 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 7.02 (1H, dt, *J* = 2.9, 8.1 Hz), 7.18-7.25 (6H, m), 7.27-7.32 (9H, m), 7.37 (1H, dt, *J* = 5.8, 8.1 Hz), 7.80 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.13 (1H, bd, *J* = 10.4 Hz), 8.23 (1H, bd, *J* = 8.1 Hz).

#### 実施例 501

3-(3-フルオロフェニル)-5-(5-メチル-2*H*-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン

3-(3-フルオロフェニル)-5-(5-メチル-1*H*-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン 30 mg を製造例 16 と同様な方法で脱保護し、得られた残渣を LC-MS で精製することにより、標記化合物 16 mg を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 2.46 (3H, s), 7.24 (1H, bt, *J* = 8.4 Hz), 7.57 (1H, bdt, *J* = 6.7, 8.4 Hz), 8.13 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.19 (1H, d, *J* = 8.7 Hz), 8.40 (1H, bd, *J* = 10.4 Hz), 8.51 (1H, bd, *J* = 8.4 Hz), 13.70 (1H, bs), 13.80-14.00 (1H, bs).

MS (ESI) *m/z* 295 MH<sup>+</sup>

#### 製造例 502

{5-[3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-イル]-2*H*-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルメチル}メチルカルバミン酸 *tert*-ブチル エステル

製造例 499 で得られたエチル [3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*b*]ピリジン-5-カルボキシイミデート 100 mg

g と、製造例 367 で製造されたヒドラジノカルボニルメチル-メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル 80 mg を、メタノール 3 ml-ピリジン 3 ml の混合溶媒に溶解し、110℃で3日間加熱した。反応液にシリカゲルを加え、溶媒を減圧下留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（n-ヘキサン：酢酸エチル=2：1）で精製し標記化合物 74 mg を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (9H, s), 2.97 (3H, s), 4.60 (2H, bs), 6.73 (1H, bd, J = 8.8 Hz), 7.06 (1H, dt, J = 7.6 Hz), 7.20-7.28 (6H, m), 7.28-7.35 (9H, m), 7.42 (1H, dt, J = 5.8, 7.6 Hz), 7.84 (1H, bd, J = 8.8 Hz), 8.17 (1H, d, J = 10.8 Hz), 8.22-8.32 (1H, m).

#### 実施例 503

{5-[3-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル]-1H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル}-メチルアミン

{5-[3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1H-ピラゾロ[4,3-b]ピリジン-5-イル]-2H-[1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル}メチルカルバミン酸 tert-ブチルエステル 30 mg を製造例 16 と同様な方法で脱保護し、得られた残渣を LC-MS で精製することにより、標記化合物 15 mg を無色粉末として得た。

MS (ESI) m/z 324 MH<sup>+</sup>

#### 製造例 504

(2-クロロチオフェン-3-イル)メタノール

チオフェン-2-メタノール 3.0 g のジメチルホルムアミド 26 ml 溶液に室温で N-クロロコハク酸イミド 3.5 g を加え、同温で1日攪拌した。10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 10 ml を加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物 3.0 g を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.64 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.01 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.09 (1H, d, J = 6.0 Hz).



## 製造例 505

(5-ブロモ-2-クロロチオフエン-3-イル) メタノール

(2-クロロチオフエン-3-イル) メタノール 3.0 g のジメチルホルムアミド 60 ml 溶液に室温で *N*-ブロモコハク酸イミド 3.59 g を加え、同温で 2 時間攪拌した。10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 10 ml を加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物 3.7 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.58 (2H, d,  $J = 6.0$  Hz), 7.01 (1H, s).

## 製造例 506

5-クロロ-4-ヒドロキシメチルチオフエン-2-カルボニトリル

(5-ブロモ-2-クロロチオフエン-3-イル) メタノール 25.0 g のジメチルホルムアミド 330 ml 溶液に室温でシアン化亜鉛 (I) 25.8 g、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 12.7 g を加えて、100°C で 4 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1:10~1:5) で精製分離し、標記化合物 16.0 g を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.65 (2H, s), 7.57 (1H, s).

## 製造例 507

5-クロロ-4-ホルミルチオフエン-2-カルボニトリル

5-クロロ-4-ヒドロキシメチルチオフエン-2-カルボニトリル 3.0 g の塩化メチレン 34 ml 溶液に室温で Dess-Martin 試薬 8.06 g を加え、同温で 1 日攪拌した。塩化メチレンで希釈し、炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、粗生成物として標記化合物 4.5 g を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.86 (1H, s), 10.00 (1H, s).

## 製造例 508

酢酸（2-クロロ-5-シアノチオフェン-3-イルメチレン）ヒドラジド

5-クロロ-4-ホルミルチオフェン-2-カルボニトリル 4.5 g のエタノール懸濁液に室温でアセチルヒドラジド 2.56 g を加え、2 時間加熱還流した。室温まで冷却後、結晶を濾取し、エタノールで洗浄して、標記化合物（*E* 体：*Z* 体 = 5 : 2 のジアステレオ混合物）2.53 g を淡黄色結晶物として得た。

（*E*）体：<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  2.18 (3H, s), 7.97 (1H, s), 8.22 (1H, s), 11.39 (1H, bs).

（*Z*）体：<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  1.95 (3H, s), 8.09 (1H, s), 8.20 (1H, s), 11.55 (1H, bs).

#### 製造例 509

1-アセチル-1*H*-チエノ[2, 3-*c*]ピラゾール-5-カルボニトリル

酢酸（2-クロロ-5-シアノチオフェン-3-イルメチレン）ヒドラジド 2.53 g のジフェニルエーテル 22 ml 溶液に室温で銅粉、酢酸カリウムを加え、200℃で6時間攪拌した。セライト濾過し、濾液を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン = 1 : 10 ~ 1 : 5）で精製分離し、標記化合物 215 mg を無色結晶物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  2.72 (3H, s), 8.17 (1H, s), 8.40 (1H, s).

#### 製造例 510

1*H*-チエノ[2, 3-*c*]ピラゾール-5-カルボニトリル

1-アセチル-1*H*-チエノ[2, 3-*c*]ピラゾール-5-カルボニトリル 215 mg のエタノール 8 ml 懸濁液に室温で5規定水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を加え、同温で10分間攪拌した。5規定塩酸で中和し酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物 168 mg を無色結晶物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  8.07 (1H, s), 8.34 (1H, s).

#### 製造例 511

3-ブロモ-1*H*-チエノ[2, 3-*c*]ピラゾール-5-カルボニトリル

1 *H*-チエノ [2, 3-*c*] ピラゾール-5-カルボニトリル 168 mg のジメチルホルムアミド 5 ml 溶液に室温で *N*-ブromoこはく酸イミド 200 mg を加え、同温で 2 時間攪拌した。10% チオ硫酸ナトリウム水溶液 1 ml を加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。標記化合物 3.7 g を無色油状物として得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン=1:10）で精製分離し、標記化合物 220 mg を無色結晶物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.00 (1H, s).

#### 実施例 512

5-ヨード-3-(ナフタレン-2-イル)-1 *H*-チエノ [2, 3-*c*] ピラゾール

実施例 78 で得られた 3-ナフタレン-2-イル-1 *H*-チエノ [2, 3-*c*] ピラゾール 70 mg の *N,N*-ジメチルホルムアミド 3.0 ml に室温で *N*-ヨードこはく酸イミド 63 mg を加え、40℃ で 1 日攪拌した。10% チオ硫酸ナトリウム水溶液 1.0 ml を加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン=1:3）で精製分離し、標記化合物 75 mg を無色結晶物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*D*<sub>6</sub>) δ 7.49-7.57 (2H, m), 7.90-7.94 (1H, m), 7.98-8.07 (3H, m), 8.01 (1H, s), 8.43 (1H, s).

#### 製造例 513

5-ヨード-3-(ナフタレン-2-イル)-1-トリチル-1 *H*-チエノ [2, 3-*c*] ピラゾール

5-ヨード-3-(ナフタレン-2-イル)-1 *H*-チエノ [2, 3-*c*] ピラゾール 75 mg の *N,N*-ジメチルホルムアミド 1 ml 溶液に室温で水素化ナトリウム 12 mg を加えて 15 分間攪拌し、続いてトリチルクロリド 56 mg を加えて、同温で 1 日攪拌した。水を加えて酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和塩化アンモニ

ウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン＝1：30）で精製分離し、標記化合物 93 mg を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.25-7.38 (15H, m), 7.43-7.50 (2H, m), 7.57 (1H, s), 7.80-7.89 (3H, m), 8.03 (1H, dd,  $J = 8.4, 2.0$  Hz), 8.25 (1H, d,  $J = 0.8$  Hz).

#### 実施例 514

3-（ナフタレン-2-イル）-1*H*-チエノ〔2, 3-*c*〕ピラゾール-5-カルボニトリル

製造例 513 で得た 5-ヨード-3-（ナフタレン-2-イル）-1-トリチル-1*H*-チエノ〔2, 3-*c*〕ピラゾール 93 mg より製造例 506 に準じた方法（シリカゲルカラムによる精製はしない）で処理することにより得た粗生成物の塩化メチレン 2 ml 溶液に室温でトリフルオロ酢酸 1 ml を加えて、同温で 30 分間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に空けて、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン＝1：3）で精製分離し、標記化合物 33 mg を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  7.53-7.61 (2H, m), 7.94-7.97 (1H, m), 8.01-8.11 (2H, m), 8.05 (1H, s), 8.53 (1H, d,  $J = 0.8$  Hz), 8.70 (1H, s).

#### 実施例 515

3-（ナフタレン-2-イル）-1*H*-チエノ〔2, 3-*c*〕ピラゾール-5-カルボン酸

3-（ナフタレン-2-イル）-1*H*-チエノ〔2, 3-*c*〕ピラゾール-5-カルボニトリル 33 mg の酢酸 1.0 ml、水 0.3 ml 溶液に室温で濃硫酸 0.3 ml を加え、110℃で1日攪拌した。室温まで冷却後、氷水 10 ml を加えて析出した結晶を濾取し、水で洗浄し、標記化合物 33 mg を淡褐色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  7.50-7.60 (2H, m), 7.91-8.15 (4H, m), 8.34 (1H, s), 8.54 (1H, s).

## 製造例 5 1 6

3- (ナフタレン-2-イル) -1-トリチル-1*H*-チエノ [2, 3-*c*] ピラゾール-5-カルボン酸

3- (ナフタレン-2-イル) -1*H*-チエノ [2, 3-*c*] ピラゾール-5-カルボン酸 56 mg より製造例 5 1 3 に準じた方法で処理することにより、標記化合物 61 mg を淡褐色結晶物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7.22-7.27 (6H, m), 7.39-7.45 (9H, m), 7.50-7.57 (2H, m), 7.90-7.93 (1H, m), 7.96 (1H, d, J = 9.2 Hz), 8.03 (1H, dd, J = 9.2, 1.6 Hz), 8.14-8.18 (1H, m), 8.28 (1H, s), 8.53 (1H, s).

## 製造例 5 1 7

3- (ナフタレン-2-イル) -1-トリチル-1*H*-チエノ [2, 3-*c*] ピラゾール-5-カルボニトリル

製造例 5 1 3 で得られた 5-ヨード-3- (ナフタレン-2-イル) -1-トリチル-1*H*-チエノ [2, 3-*c*] ピラゾール 310 mg より製造例 5 0 6 に準じた方法で処理することにより、標記化合物 167 mg を無色結晶物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.25-7.42 (15H, m), 7.47-7.54 (2H, m), 7.83-7.92 (3H, m), 7.90 (1H, s), 8.02 (1H, dd, J = 8.4, 2.0 Hz), 8.28 (1H, d, J = 0.8 Hz).

## 製造例 5 1 8

c- [3- (ナフタレン-2-イル) -1-トリチル-1*H*-チエノ [2, 3-*c*] ピラゾール-5-イル] メチルアミン

窒素雰囲気下、水素化リチウムアルミニウム 51.2 mg のテトラヒドロフラン 1.0 ml 懸濁液に 0℃ で塩化アルミニウム 180 mg を加え、室温で 20 分間攪拌した。3- (ナフタレン-2-イル) -1-トリチル-1*H*-チエノ [2, 3-*c*] ピラゾール-5-カルボニトリル 167 mg のテトラヒドロフラン 2.0 ml 溶液を加え、同温で 3 時間攪拌した。氷冷下、ロッシェル塩水溶液 10 ml をゆっくりと加え、セライト濾過した。濾液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。粗生成物を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル : n-ヘキサン = 1 : 1) で精製分離し、

標記化合物 86 mg を無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.91 (2H, s), 7.17 (1H, t,  $J = 1.2$  Hz), 7.27-7.35 (15H, m), 7.45 (2H, ttd, 6.8, 6.8, 1.6 Hz), 7.81 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.87 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz), 8.07 (1H, dd,  $J = 8.4, 1.6$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz).

#### 実施例 519

製造例 516 で得られた 3- (ナフタレン-2-イル) -1-トリチル-1  $H$ -チエノ [2, 3- $c$ ] ピラゾール-5-カルボン酸と、種々のアミンとを実施例 44 に準じて脱水縮合し、実施例 183 の脱保護条件に準じて脱保護し、LC-MS 精製することにより、実施例 520~523 の化合物を得た。

#### 実施例 520

3- (ナフタレン-2-イル) -1  $H$ -チエノ [2, 3- $c$ ] ピラゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  334  $\text{MH}^+$

#### 実施例 521

3- (ナフタレン-2-イル) -1  $H$ -チエノ [2, 3- $c$ ] ピラゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル) アミド

MS (ESI)  $m/z$  374  $\text{MH}^+$

#### 実施例 522

3- (ナフタレン-2-イル) -1  $H$ -チエノ [2, 3- $c$ ] ピラゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル) アミド

MS (ESI)  $m/z$  414  $\text{MH}^+$

#### 実施例 523

3- (ナフタレン-2-イル) -1  $H$ -チエノ [2, 3- $c$ ] ピラゾール-5-カルボン酸 (1-カルバモイルエチル) アミド

MS (ESI)  $m/z$  365  $\text{MH}^+$

#### 実施例 524

製造例 518 で得られた  $c$ - [3- (ナフタレン-2-イル) -1-トリチル-

1 *H*-チエノ [2, 3-*c*] ピラゾール-5-イル] メチルアミンと種々のカルボン酸を、実施例 183 に準じてアミド化し、脱保護した後、LC-MS 精製することにより、実施例 525 ~ 532 の化合物を得た。

実施例 525

*N*-[3-(ナフタレン-2-イル)-1 *H*-チエノ [2, 3-*c*] ピラゾール-5-イルメチル] アセトアミド

MS (ESI)  $m/z$  322  $MH^+$

実施例 526

シクロプロパンカルボン酸 [3-(ナフタレン-2-イル)-1 *H*-チエノ [2, 3-*c*] ピラゾール-5-イルメチル] アミド

MS (ESI)  $m/z$  348  $MH^+$

実施例 527

チオフェン-2-カルボン酸 [3-(ナフタレン-2-イル)-1 *H*-チエノ [2, 3-*c*] ピラゾール-5-イルメチル] アミド

MS (ESI)  $m/z$  390  $MH^+$

実施例 528

フラン-2-カルボン酸 [3-(ナフタレン-2-イル)-1 *H*-チエノ [2, 3-*c*] ピラゾール-5-イルメチル] アミド

MS (ESI)  $m/z$  374  $MH^+$

実施例 529

(2*S*)-5-オキソピロリジン-2-カルボン酸 [3-(ナフタレン-2-イル)-1 *H*-チエノ [2, 3-*c*] ピラゾール-5-イルメチル] アミド

MS (ESI)  $m/z$  391  $MH^+$

実施例 530

2-メトキシ-*N*-[3-(ナフタレン-2-イル)-1 *H*-チエノ [2, 3-*c*] ピラゾール-5-イルメチル] ベンズアミド

MS (ESI)  $m/z$  414  $MH^+$

実施例 531

3-メトキシ-N-[3-(ナフタレン-2-イル)-1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール-5-イルメチル]ベンズアミド

MS (ESI)  $m/z$  414  $MH^+$

#### 実施例 5 3 2

ピリジン-2-カルボン酸 [3-(ナフタレン-2-イル)-1H-チエノ[2,3-c]ピラゾール-5-イルメチル]アミド

MS (ESI)  $m/z$  385  $MH^+$

#### 製造例 5 3 3

2,2-ジメチル-N-(ピリジン-4-イル)-プロピオンアミド

4-アミノピリジン 20.0 g の塩化メチレン 100 ml 溶液に 0℃ でトリエチルアミン 32.6 ml を加え、続けてピバロイルクロリド 27.5 ml を加え、同温で 1 時間攪拌した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテル、n-ヘキサン混合溶媒で洗浄した。濾液をエタノールで希釈し、室温下、5 規定水酸化ナトリウム水溶液で処理することで、混在するジピバロイル体をモノピバロイル体へと加水分解した。5 規定塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテル、n-ヘキサン混合溶媒で洗浄した。先の結晶と合わせて標記化合物 25.1 g を無色結晶物として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.32 (9H, s), 7.47 (1H, bs), 7.49 (2H, dd,  $J = 4.8, 1.6$  Hz), 8.48 (2H, dd,  $J = 4.8, 1.6$  Hz).

#### 製造例 5 3 4

2,2-ジメチル-N-(3-メチルピリジン-4-イル)プロピオンアミド

2,2-ジメチル-N-(ピリジン-4-イル)-プロピオンアミド 20.0 g より文献 (*J. Org. Chem.*, 1983, 48, 3401.) 記載の手法により標記化合物 19.9 g を淡黄色油状物として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.35 (9H, s), 7.40 (1H, bs), 8.17 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 8.34 (1H, s), 8.39 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz).



## 製造例 5 3 5

*N*-(3-メチルピリジン-4-イル) アセトアミド

2, 2-ジメチル-*N*-(3-メチルピリジン-4-イル) プロピオンアミド 17. 5 g に 5 規定塩酸水溶液 70 ml を加えて 90℃ で 1 日 攪拌した。氷冷下、5 規定水酸化ナトリウム水溶液で中和し、減圧下溶媒を留去した。結晶を塩化メチレン：メタノール=10：1 の混合溶液で洗浄し、濾液の溶媒を減圧下留去した。得られた粗生成物のピリジン 100 ml 溶液に室温で無水酢酸 17. 2 ml を加え、同温で 6 時間 攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残渣を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン=1：1）で精製分離し、標記化合物 12. 1 g を無色結晶物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.25 (3H, s), 2.25 (3H, s), 7.10 (1H, bs), 8.12 (1H, d, J = 5.6 Hz), 8.35 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.6 Hz).

## 製造例 5 3 6

1-ピラゾロ [4, 3-*c*] ピリジン-1-イル-エタノン

*N*-(3-メチルピリジン-4-イル) アセトアミド 12. 1 g より製造例 408 に準じた方法で処理することにより、標記化合物 6. 44 g を無色結晶物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.81 (3H, s), 8.25 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.28 (1H, dt, J = 6.0, 0.8 Hz), 8.66 (1H, d, J = 6.0 Hz), 9.13 (1H, d, J = 0.8 Hz).

## 製造例 5 3 7

1-*H*-ピラゾロ [4, 3-*c*] ピリジン

1-ピラゾロ [4, 3-*c*] ピリジン-1-イル-エタノン 6. 44 g のエタノール 120 ml 溶液に室温で 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を加え、同温で 30 分間 攪拌した。5 規定塩酸で中和し、減圧下溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで洗浄し、濾液の溶媒を減圧下溶媒を留去し、標記化合物 3. 88 g を淡黄色結晶物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 (1H, dt, J = 6.0, 0.8 Hz), 8.24 (1H, d, J = 0.8 Hz), 8.46 (1H, d, J = 6.0 Hz), 9.17 (1H, d, J = 0.8 Hz).

## 製造例 538

3-ブロモ-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*c*]ピリジン

1*H*-ピラゾロ[4, 3-*c*]ピリジン 3.85 g の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド 50 ml 溶液に室温で *N*-ブロモコハク酸イミド 6.04 g を加え、同温で 2 時間攪拌した。10%チオ硫酸ナトリウム水溶液 10 ml を加え、酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、標記化合物 4.69 g を淡赤褐色結晶物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7.58 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.95 (1H, s), 13.81 (1H, bs).

## 製造例 539

3-ブロモ-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*c*]ピリジン

3-ブロモ-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*c*]ピリジン 4.69 g のジメチルホルムアミド 72 ml 溶液に室温で水素化ナトリウム 1.42 g を加えて 15 分間攪拌し、続いてトリチルクロリド 6.6 g を加えて、同温で 1 日攪拌した。塩化メチレンで希釈し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。析出した結晶を酢酸エチルで洗浄し、濾液は減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン = 1 : 10 ~ 1 : 3）で精製分離し、先の結晶と合わせて標記化合物 5.28 g を無色結晶物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 6.22 (1H, dd, J = 6.4, 1.2 Hz), 7.13-7.40 (15H, m), 8.15 (1H, d, J = 6.4 Hz), 8.93 (1H, d, J = 1.2 Hz).

## 製造例 540

3-(3-フルオロフェニル)-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*c*]ピリジン

3-ブロモ-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*c*]ピリジン 500 mg、3-フルオロフェニルボロン酸、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) 131 mg および水酸化バリウム・8水和物 537 mg のジメトキシエタ

ン18ml、水3mlの混合溶液を80℃で2時間攪拌した。酢酸エチルおよび水で希釈し、セライト濾過した。濾液の有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：10～1：3～塩化メチレン：n-ヘキサン＝1：2～1：1～塩化メチレン：メタノール100：1）で精製分離し、標記化合物399mgを無色結晶物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.20 (1H, dt, J = 6.0, 0.8 Hz), 7.08 (1H, td, J = 8.0, 0.8 Hz), 7.17-7.32 (15H, m), 7.43 (1H, td, J = 8.0, 6.0 Hz), 7.61 (1H, ddd, J = 10.0, 2.0, 1.6 Hz), 7.73 (1H, dt, J = 8.0, 1.2 Hz), 8.05 (1H, d, 6.4 Hz), 9.35 (1H, d, J = 0.8 Hz).

#### 実施例541

3-（3-フルオロフェニル）-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*c*]ピリジン

3-（3-フルオロフェニル）-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*c*]ピリジン12mgの塩化メチレン2ml溶液に室温でトリフルオロ酢酸1mlを加え、同温で10分間攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に空けて、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：n-ヘキサン＝1：10～1：3）で精製分離し、標記化合物4mgを無色結晶物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.21 (1H, tdd, J = 8.0, 2.4, 0.8 Hz), 7.57 (1H, td, J = 8.0, 6.0 Hz), 7.60 (1H, dd, J = 6.0, 1.2 Hz), 7.75 (1H, ddd, J = 10.4, 2.8, 1.6 Hz), 7.86 (1H, dt, J = 8.0, 1.2 Hz), 8.37 (1H, d, 6.0 Hz), 9.33 (1H, d, J = 0.8 Hz).

#### 製造例542

3-（3-フルオロフェニル）-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*c*]ピリジン-5-オール

製造例540で得られた3-（3-フルオロフェニル）-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*c*]ピリジン380mgを、製造例4に準じた方法で処理することにより、標記化合物341mgを無色結晶物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.14 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.09 (1H, td,  $J = 8.0$ , 0.8 Hz), 7.16-7.34 (15H, m), 7.42 (1H, td,  $J = 8.0$ , 6.0 Hz), 7.48 (1H, dt,  $J = 10.0$ , 1.6 Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 8.0$ , 0.8 Hz), 7.74 (1H, dd, 8.0, 1.6 Hz), 8.96 (1H, d,  $J = 0.8$  Hz).

#### 製造例 5 4 3

3- (3-フルオロフェニル) -1-トリチル-1, 5-ジヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-4-オン

3- (3-フルオロフェニル) -1-トリチル-1 *H*-ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-5-オール 340 mg の無水酢酸溶液を 80℃ で 1 日、100℃ で 12 時間攪拌した。過剰の無水酢酸を減圧下留去し、残渣のエタノール 5 ml 溶液に室温で 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を加えて 1 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1 : 3 ~ 1 : 0) で精製分離し、標記化合物 195 mg の無色結晶物とともに、一部脱トリチル化が進行した下記の実施例 5 4 4 記載の、3- (3-フルオロフェニル) -1, 5-ジヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-4-オン 45 mg を無色結晶物として、それぞれ得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  5.23 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 6.92 (1H, dd,  $J = 7.2$ , 6.0 Hz), 7.10-7.42 (17H, m), 8.01 (1H, dt,  $J = 7.6$ , 1.2 Hz), 8.22 (1H, ddd,  $J = 11.2$ , 2.4, 1.2 Hz), 11.19 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz).

#### 実施例 5 4 4

3- (3-フルオロフェニル) -1, 5-ジヒドロピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-4-オン

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  6.45 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz), 7.17 (2H, m), 7.45 (1H, td,  $J = 8.0$ , 2.4 Hz), 8.19 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.37 (1H, ddd,  $J = 7.6$ , 2.4, 1.2 Hz), 11.04 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz).

#### 実施例 5 4 5

3- (3-フルオロフェニル) -5- (2-メトキシエチル) -1, 5-ジヒドロ

## ピラゾロ [4, 3-c] ピリジン-4-オン

製造例 5 4 3 で得られた 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1, 5 - ジヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン-4-オン 10 mg のジメチルホルムアミド 0.5 ml 溶液に室温で水素化ナトリウム 2 mg を加えて 5 分間攪拌し、続いて 2 - ブロモエチルメチルエーテル 25  $\mu$ l (1.0 M ジメチルホルムアルデヒド溶液) を加え、同温で 1 日攪拌した。塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮した。残渣を塩化メチレンに溶解し、室温でトリフルオロ酢酸 0.5 ml を加えて 10 分間攪拌した。濃縮し、LC-MS で分離精製し、標記化合物 0.89 mg を無色結晶物として得た。

MS (ESI) m/z 288 MH<sup>+</sup>

## 実施例 5 4 6

3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン-5-カルボン酸エチルアミド

製造例 5 4 3 で得られた 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1, 5 - ジヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン-4-オン 10 mg のクロロホルム 0.5 ml 溶液に室温でイソシアン酸エチル 25  $\mu$ l (1.0 M クロロホルム溶液) を加え、同温で 1 日攪拌した。同温でトリフルオロ酢酸 0.5 ml を加えて 10 分間攪拌した。濃縮し、残渣を LC-MS で分離精製し、標記化合物 1.57 mg を無色結晶物として得た。

MS (ESI) m/z 301 MH<sup>+</sup>

## 実施例 5 4 7

3 - (3 - フルオロフェニル) - 4 - オキソ - 1, 4 - ジヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン-5-カルボン酸ベンジルアミド

製造例 5 4 3 で得られた 3 - (3 - フルオロフェニル) - 1 - トリチル - 1, 5 - ジヒドロピラゾロ [4, 3 - c] ピリジン-4-オン 10 mg とイソシアン酸ベンジル 25  $\mu$ l (1.0 M クロロホルム溶液) から、実施例 5 4 6 に準じて、標記化合物 1.16 mg を無色結晶物として得た。

MS (ESI) m/z 363 MH<sup>+</sup>

## 製造例 5 4 8

## 5-ブロモ-2-クロロ-4-メチルピリミジン

5-ブロモ-2, 4-ジクロロピリミジン 5 g をテトラヒドロフラン 70 ml に溶解し、室温攪拌下、トリメチルアルミニウムの 15% *n*-ヘキサン溶液 15.8 g とテトラキストリフェニルフォスフィン 1.77 g を加え、80℃、窒素雰囲気下で 7 時間攪拌した。氷冷下において、水 70 ml を少しずつ加え、次いで酒石酸カリウム・ナトリウム塩・4水和物 46 g を加え室温で 1 時間攪拌した後、酢酸エチルで 2 回抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン=1:8）で精製分離し、標記化合物 1.6 g を淡黄色シロップとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.63 (3H, s), 8.57 (1H, s)

## 製造例 5 4 9

## 2-クロロ-4-メチルピリミジン-5-イルアミン

5-ブロモ-2-クロロ-4-メチルピリミジン 308 mg をトルエン 6 ml に溶解し、炭酸セシウム 680 mg、ベンゾフェノンイミン 0.3 ml、2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル 42 mg、トリス（ジベンジリデンアセトン）ビスパラジウム 46 mg を加え、窒素雰囲気下 110℃で 15 時間攪拌した。反応液を室温に戻してから飽和食塩水を加えて、酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣にテトラヒドロフラン 10 ml と 5 規定塩酸 10 ml を加え室温で 1 時間攪拌した。反応液に炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン=1:1）にて精製し、標記化合物 56 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.40 (3H, s), 3.67 (2H, brs), 7.96 (1H, s)

## 製造例 5.5 0

## N-（2-クロロ-4-メチルピリミジン-5-イル）-アセタミド

2-クロロ-4-メチルピリミジン-5-イルアミン 1.36 g をジクロロメタン 20 ml に溶解し、氷冷攪拌下、ピリジン 1.53 ml、無水酢酸 2.7 ml、4-ジメチルアミノピリジン 1.16 g を加えた。室温で 1 時間攪拌した後、水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝2：1）にて精製し、標記化合物 178 mg を褐色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.26 (3H, s), 2.50 (3H, s), 7.07 (1H, brs), 9.01 (1H, s)

#### 製造例 551

1-（5-クロロ-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-1-イル）-エタノン  
N-（2-クロロ-4-メチルピリミジン-5-イル）-アセタミド 110 mg  
から、製造例 408 に準じた方法により、標記化合物 27 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.83 (3H, s), 8.33 (1H, s), 9.71 (1H, s)

#### 製造例 552

5-クロロ-1*H*-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン

1-（5-クロロ-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-1-イル）-エタノン  
27 mg をアセトニトリル 1.5 ml に溶解し、5 規定水酸化ナトリウム水溶液 1.5 ml を加え、2 時間攪拌した。反応液に 2 規定塩酸を加え酸性にしてから酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下濃縮することにより標記化合物 16 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.32 (1H, s), 9.14 (1H, s)

#### 製造例 553

5-クロロ-3-ヨード-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン

製造例 206、ついで製造例 22 に準じた方法で、5-クロロ-1*H*-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン 58 mg から、標記化合物 160 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.11-7.36 (16H, m)

## 製造例 5 5 4

5-クロロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*d*]ピリミジン

製造例 1 8 1 に準じて、5-クロロ-3-ヨード-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*d*]ピリミジン 43 mg から、標記化合物 29 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.05 (2H, t, *J* = 8.8 Hz), 7.10-7.37 (17H, m), 7.52-7.58 (2H, m), 8.01 (1H, d, *J* = 16.8 Hz)

## 実施例 5 5 5

5-クロロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*d*]ピリミジン

製造例 1 6 に準じて、製造例 5 5 4 で得られる 5-クロロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[4, 3-*d*]ピリミジン 15 mg から標記化合物 0.61 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.14 (2H, t, *J* = 8.8 Hz), 7.39 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 7.66 (2H, dd, *J* = 8.8, 5.2 Hz), 8.04 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 9.13 (1H, s)

## 製造例 5 5 6

6-フルオロ-3-ヨード-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例 2 0 6 の方法に準じ、製造例 8 2 で得られる、6-フルオロ-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 6.01 g から、標記化合物 11.6 g を薄茶色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.30 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.88 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 10.8 (1H, brs)

## 製造例 5 5 7

6-フルオロ-3-ヨード-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例 2 2 の方法に準じ、製造例 5 5 6 で得られる 6-フルオロ-3-ヨード-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 11.6 g から、標記化合物 14.9 g を薄茶色結晶として得た。



$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.07 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz), 7.10-7.17 (6H, m), 7.25-7.33 (9H, m), 7.78 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz)

#### 実施例 5 5 8

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル

製造例 5 5 7 で得られる 6-フルオロ-3-ヨード-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 4 g を、実施例 1 0 0 と同様な方法で処理することにより、標記化合物 1. 3 7 g を薄褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  7.24 (2H, t,  $J = 8.8$  Hz), 7.49 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.79 (2H, dd,  $J = 8.8, 5.6$  Hz), 8.95 (1H, d,  $J = 6.0$  Hz)

#### 実施例 5 5 9

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩

実施例 5 5 8 で得られる 6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 1. 3 7 g から、実施例 3 7 0 に従い、標記化合物 1. 7 8 g を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  1.49 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz) 4.66 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz) 7.25 (2H, t,  $J = 8.8$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J = 9.6$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 7.77-7.84 (2H, m), 8.85 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz)

#### 製造例 5 6 0

*N*-ホルミル-*N*-メチルヒドラジン

メチルヒドラジン 5 g をテトラヒドロフラン 5 0 m l に溶解し、室温攪拌下、ギ酸エチル 8. 8 m l を加え、1 4 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物粗精製物 8. 4 2 g を淡黄色シロップとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  2.91 (3H, s), 4.80 (2H, brs), 8.01 (1H, s)

#### 製造例 5 6 1

*N*-アセチル-*N*-メチルヒドラジン

メチルヒドラジン 5.2 g をテトラヒドロフラン 50 ml に溶解し、氷冷攪拌下、無水酢酸 10.6 ml を加え、室温で 7 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去しすることにより、標記化合物粗精製物 17.8 g を無色シロップとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  2.01 (3H, s), 2.97 (3H, s), 4.71 (2H, brs)

#### 実施例 562

実施例 371 または 375 の方法に準じ、実施例 383 で得られる 7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩、および実施例 559 で得られる 6-フルオロ-3-{(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル}-1*H*-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩から実施例 563~598 の化合物を製造した。実施例 563~591、597、598 で用いるヒドラジドは、市販でない場合は、製造例 366-367 に準じて製造した。実施例 592、594 では、製造例 560 で製造される *N*-ホルミル-*N*-メチルヒドラジンを、実施例 593 では製造例 561 で製造される *N*-アセチル-*N*-メチルヒドラジンをを用いた。

#### 実施例 563

1-(5-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-4*H*-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル)-エタノール

MS (ESI)  $m/z$  368  $\text{MH}^+$

#### 実施例 564

3-(5-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-4*H*-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル)-プロパン-1-オール

MS (ESI)  $m/z$  382  $\text{MH}^+$

#### 実施例 565

1-(5-{7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-4*H*-[1, 2, 4] トリアゾール-3

－イル)－エタノール

MS (ESI)  $m/z$  368  $MH^+$

実施例 5 6 6

3－(5－{7－フルオロ－3－[(*E*)－2－(4－フルオロフェニル)－ビニル]－1 *H*－インダゾール－5－イル}－4 *H*－[1, 2, 4] トリアゾール－3－イル)－プロパン－1－オール

MS (ESI)  $m/z$  382  $MH^+$

実施例 5 6 7

6－フルオロ－3－[(*E*)－2－(4－フルオロフェニル)－ビニル]－5－(4 *H*－[1, 2, 4] トリアゾール－3－イル)－1 *H*－インダゾール

MS (ESI)  $m/z$  324  $MH^+$

実施例 5 6 8

7－フルオロ－3－[(*E*)－2－(4－フルオロフェニル)－ビニル]－5－(4 *H*－[1, 2, 4] トリアゾール－3－イル)－1 *H*－インダゾール

MS (ESI)  $m/z$  324  $MH^+$

実施例 5 6 9

6－フルオロ－3－{(*E*)－2－(4－フルオロフェニル)－ビニル}－5－(5－メチル－4 *H*－[1, 2, 4] トリアゾール－3－イル)－1 *H*－インダゾール

MS (ESI)  $m/z$  338  $MH^+$

実施例 5 7 0

(5－{6－フルオロ－3－[(*E*)－2－(4－フルオロフェニル)－ビニル]－1 *H*－インダゾール－5－イル}－4 *H*－[1, 2, 4] トリアゾール－3－イル)－メタノール

MS (ESI)  $m/z$  354  $MH^+$

実施例 5 7 1

(5－{6－フルオロ－3－[(*E*)－2－(4－フルオロフェニル)－ビニル]－1 *H*－インダゾール－5－イル}－4 *H*－[1, 2, 4] トリアゾール－3－イルメチル)－メチル－アミン

MS (ESI)  $m/z$  367  $MH^+$

実施例 5 7 2

(5 - {7-フルオロ-3 - [(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 1 H-インダゾール-5-イル} - 4 H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルメチル) - ジメチル-アミン

MS (ESI)  $m/z$  381  $MH^+$

実施例 5 7 3

C - (5 - {7-フルオロ-3 - [(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 1 H-インダゾール-5-イル} - 4 H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) - メチルアミン

MS (ESI)  $m/z$  353  $MH^+$

実施例 5 7 4

(1 S) - 1 - (5 - {7-フルオロ-3 - [(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 1 H-インダゾール-5-イル} - 4 H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) - 2 - メチル-プロピルアミン

MS (ESI)  $m/z$  395  $MH^+$

実施例 5 7 5

(5 - {6-フルオロ-3 - [(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 1 H-インダゾール-5-イル} - 4 H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イルメチル) - ジメチル-アミン

MS (ESI)  $m/z$  381  $MH^+$

実施例 5 7 6

C - (5 - {6-フルオロ-3 - [(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 1 H-インダゾール-5-イル} - 4 H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) - メチルアミン

MS (ESI)  $m/z$  353  $MH^+$

実施例 5 7 7

(1 S) - 1 - (5 - {6-フルオロ-3 - [(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 1 H-インダゾール-5-イル} - 4 H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) - 2 - メチル-プロピルアミン

ル) - ビニル] - 1 H-インダゾール-5-イル} - 4 H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) - 2-メチル-プロピルアミン

MS (ESI) m/z 395 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 578

2 - (5 - {7-フルオロ-3 - [(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 1 H-インダゾール-5-イル} - 4 H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) - プロパン-2-オール

MS (ESI) m/z 382 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 579

2 - (5 - {6-フルオロ-3 - [(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 1 H-インダゾール-5-イル} - 4 H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) - プロパン-2-オール

MS (ESI) m/z 382 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 580

1 - (5 - {6-フルオロ-3 - [(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 1 H-インダゾール-5-イル} - 4 H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) - 1-メチル-エチルアミン

MS (ESI) m/z 382 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 581

1 - (5 - {7-フルオロ-3 - [(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 1 H-インダゾール-5-イル} - 4 H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) - 1-メチル-エチルアミン

MS (ESI) m/z 382 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 582

[(1S) - 1 - (5 - {6-フルオロ-3 - [(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 1 H-インダゾール-5-イル} - 4 H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) - 2-メチル-プロピル] - メチル-アミン

MS (ESI) m/z 409 MH<sup>+</sup>

## 実施例 5 8 3

1 - (5 - {6 - フルオロ - 3 - [(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 1 H-インダゾール - 5 - イル} - 4 H- [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - シクロプロピルアミン

MS (ESI) m/z 379 MH<sup>+</sup>

## 実施例 5 8 4

1 - (5 - {7 - フルオロ - 3 - [(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 1 H-インダゾール - 5 - イル} - 4 H- [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - シクロプロピルアミン

MS (ESI) m/z 379 MH<sup>+</sup>

## 実施例 5 8 5

6 - フルオロ - 3 - [(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 5 - [5 - (チオフェン - 2 - イル) メチル - 4 H- [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル] - 1 H-インダゾール

MS (ESI) m/z 379 MH<sup>+</sup>

## 実施例 5 8 6

5 - (5 - ベンジル - 4 H- [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - 6 - フルオロ - 3 - [(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 1 H-インダゾール

MS (ESI) m/z 379 MH<sup>+</sup>

## 実施例 5 8 7

(1 S) - 1 - (5 - {6 - フルオロ - 3 - [(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 1 H-インダゾール - 5 - イル} - 4 H- [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - 2 - フェニル - エチルアミン

MS (ESI) m/z 443 MH<sup>+</sup>

## 実施例 5 8 8

[2 - (5 - {6 - フルオロ - 3 - [(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 1 H-インダゾール - 5 - イル} - 4 H- [1, 2, 4] トリアゾール -

3-イル) -エチル] -ジメチル-エチルアミン

MS (ESI)  $m/z$  395  $MH^+$

実施例 5 8 9

[2 - (5 - {7-フルオロ-3 - [(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 1 H-インダゾール-5-イル} - 4 H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) -エチル] -ジメチル-エチルアミン

MS (ESI)  $m/z$  395  $MH^+$

実施例 5 9 0

5 - [5 - (アゼチジン-3-イル) - 4 H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル] - 6-フルオロ-3 - [(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 1 H-インダゾール

MS (ESI)  $m/z$  379  $MH^+$

実施例 5 9 1

5 - [5 - (アゼチジン-3-イル) - 4 H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル] - 7-フルオロ-3 - [(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 1 H-インダゾール

MS (ESI)  $m/z$  379  $MH^+$

実施例 5 9 2

6-フルオロ-3 - [(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 5 - (1-メチル-1 H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) - 1 H-インダゾール

MS (ESI)  $m/z$  338  $MH^+$

実施例 5 9 3

5 - (1, 5-ジメチル-1 H- [1, 2, 4] トリアゾール-3-イル) - 6-フルオロ-3 - [(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 1 H-インダゾール

MS (ESI)  $m/z$  352  $MH^+$

実施例 5 9 4

7-フルオロ-3 - [(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 5 - (1

ーメチルー1*H*-[1, 2, 4] トリアゾールー3-イル)ー1*H*-インダゾール  
MS (ESI)  $m/z$  338  $MH^+$

#### 実施例 595

2-(5-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]ー1*H*-インダゾールー5-イル}ー4*H*-[1, 2, 4] トリアゾールー3-イル)ーアセタミド

実施例 559 で得られる 6-フルオロ-3-{(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル}ー1*H*-インダゾールー5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩 15mg とヒドラジノカルボニル酢酸エチルエステル 18mg とを、実施例 371 に準じて反応させた後、2 規定アンモニアーエタノール溶液 5ml 中、70℃で10時間攪拌した。溶媒を留去後、LC-MS で精製することにより、標記化合物 4.62mg を得た。

MS (ESI)  $m/z$  381  $MH^+$

#### 実施例 596

2-(5-{7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]ー1*H*-インダゾールー5-イル}ー4*H*-[1, 2, 4] トリアゾールー3-イル)ーアセタミド

実施例 595 に準じて、実施例 383 で得られる 7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]ー1*H*-インダゾールー5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩 15mg から、標記化合物 1.42mg を得た。

MS (ESI)  $m/z$  381  $MH^+$

#### 実施例 597

[1-(5-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]ー1*H*-インダゾールー5-イル}ー[1, 3, 4] オキサジアゾールー2-イル)ー1-メチル-エチル]ーメチル-アミン

実施例 559 で製造される 6-フルオロ-3-{(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル}ー1*H*-インダゾールー5-カルボキシミジック アシッド



エチルエステル ハイドロクロライド 15 mg と、(1-ヒドラジノカルボニル-1-メチル-エチル)-メチル-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル 19 mg をピリジン 1 ml に溶解し、110℃で12時間攪拌した。室温に戻してから水を加え、酢酸エチルで2回抽出した後、溶媒を留去した。得られた残渣に4規定塩酸-酢酸エチル溶液 1 ml を加え、室温で4時間攪拌した後、溶媒を留去し、LC-MSで精製することにより、標記化合物 0.36 mg を得た。

MS (ESI)  $m/z$  396  $MH^+$

#### 実施例 598

(*S*)-1-(5-{7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-[1,3,4]オキサジアゾール-2-イル)-2-メチル-プロピルアミン

実施例 383 で得られる 7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩 15 mg と、((1*S*)-1-ヒドラジノカルボニル-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル 19 mg を 1,4-ジオキサン 1 ml に溶解し、85℃で12時間攪拌した。溶媒を留去した後、4規定塩酸-酢酸エチル溶液 1 ml を加え室温で3時間攪拌し、溶媒を留去後、LC-MSで精製することにより、標記化合物 6.05 mg を得た。

MS (ESI)  $m/z$  396  $MH^+$

#### 実施例 599

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボキサミジン 塩酸塩

実施例 559 で製造される、6-フルオロ-3-{(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル}-1*H*-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩 400 mg を 2規定アンモニア-エタノール溶液 20 ml に溶解し、50℃で6時間攪拌した。室温に戻してから飽和食塩水を加え、酢酸エチル：テトラヒドロフラン=1：1混合溶媒で抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣に4規定塩酸-酢酸エチル溶液を加えた後、減圧下溶媒を留去し、

得られる固形物をジエチルエーテルで洗浄、ろ過することにより、標記化合物 35  
1 mg を淡黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  299  $MH^+$

#### 実施例 600

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-5-(ピ  
リミジン-2-イル)-1*H*-インダゾール

実施例 599 で得られた 6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフ  
ェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボキサミジン 塩酸塩 36  
mg と 3-ジメチルアミノプロペナール 15  $\mu$  l をピリジン 1 ml に溶解し、12  
0 °C で 7 時間攪拌した。溶媒を留去した後、LC-MS で精製することにより、標  
記化合物 0.61 mg を得た。

MS (ESI)  $m/z$  335  $MH^+$

#### 実施例 601

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-5-(4-  
メチル-ピリミジン-2-イル)-1*H*-インダゾール

実施例 600 に準じて、実施例 599 で得られた 6-フルオロ-3-[(*E*)-  
2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボキサ  
ミジン 塩酸塩 20 mg と、4-ジメチルアミノ-3-ブテン-2-オン 14 m  
g より、標記化合物 1.94 mg を得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  2.66 (3H, s), 7.12 (2H, t,  $J = 8.8$  Hz), 7.36 (1H, d,  
 $J = 10.8$  Hz), 7.39 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 7.42 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J =$   
16.4 Hz), 7.67 (1H, dd,  $J = 8.8, 5.2$  Hz), 8.62 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 8.75 (1H, d,  $J =$   
4.8 Hz)

#### 実施例 602

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-5-(5-  
メチル-ピリミジン-2-イル)-1*H*-インダゾール

実施例 600 に準じて、実施例 599 で得られた 6-フルオロ-3-[(*E*)-  
2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボキサ

アミジン 塩酸塩 20 mg と、(E)-3-ジメチルアミノ-2-ブテナール 14 mg より、標記化合物 8.43 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2.43 (3H, s), 7.12 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.35 (1H, d, J = 11.2 Hz), 7.40 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.56 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.8, 5.2 Hz), 8.64 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.78 (2H, s)

#### 実施例 603

7-フルオロ-3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-5-(1H-イミダゾール-2-イル)-1H-インダゾール

実施例 383 で得られた 7-フルオロ-3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩 108 mg をエタノール 2 ml に懸濁させた後トリエチルアミン 206 μl およびアミノアセトアルデヒドジエチルアセタール 50 μl を加え 70 °C にて 5 時間攪拌した。室温まで冷却した後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解させ、5 N 塩酸 5 ml を加えて室温で一晩攪拌した。反応混合液に飽和炭酸水素ナトリウムを加えて中和し、酢酸エチルで抽出し、水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を分取 TLC によって精製し、標記化合物 36.5 mg を黄色結晶として得た。

MS (ESI) m/z 323 MH<sup>+</sup>

#### 製造例 604

5-(1-ジメチルサルファモイル-1H-イミダゾール-2-イル)-7-フルオロ-3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-インダゾール-1-スルホン酸 ジメチルアミド

実施例 603 で得られた、7-フルオロ-3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-5-(1H-イミダゾール-2-イル)-1H-インダゾール 36.5 mg を N, N-ジメチルホルムアミドに溶解させ、氷冷下水素化ナトリウム (60% 含有) 14 mg を加え 10 分間攪拌した。N, N-ジメチルサルファ

モイルクロライド 30. 3  $\mu$  l を滴下し、室温に昇温させて一晩攪拌した。水を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し、有機層を水および飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させた後、溶媒を減圧留去した。粗生成物を分取 TLC で精製することにより、標記化合物 14. 2 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.60 (6H, s), 3.17 (6H, s), 7.09 (2H, t,  $J = 8.4$  Hz), 7.17 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 7.24 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 7.53 - 7.59 (2H, m), 7.60 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 7.68 (1H, dd,  $J = 11.6, 1.2$  Hz), 8.26 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz)

#### 実施例 605

(2 - {7-フルオロ-3 - [(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 1 H-インダゾール-5-イル} - 3 H-イミダゾール-4-イル) - メタノール

製造例 604 で得られた、5 - (1-ジメチルサルファモイル-1 H-イミダゾール-2-イル) - 7-フルオロ-3 - [(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - インダゾール-1-スルホン酸 ジメチルアミド 14. 2 mg をテトラヒドロフラン 1 ml に溶解させ、 $-78^\circ\text{C}$  で 1. 58 M  $n$ -ブチルリチウムのヘキサン溶液 20. 1  $\mu$  l 加え、同温で 10 分間攪拌した後、ベンジルクロロメチルエーテル 5  $\mu$  l を加え室温に昇温させて 20 分間攪拌した。水を加えて反応を停止させ、酢酸エチルにて抽出し、有機相を水および飽和食塩水で洗浄した後に無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた粗生成物を臭化水素水溶液 2 ml に溶解させ、 $60^\circ\text{C}$  で一晩攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機相を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去した後に LC-MS によって精製し、標記化合物 0. 58 mg を得た。

MS (ESI)  $m/z$  353  $\text{MH}^+$

#### 実施例 606

6-フルオロ-3 - [(E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 5 - (1 H-イミダゾール-2-イル) - 1 H-インダゾール

実施例 559 で得られた 6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩 108 mg を、実施例 603 に従い同様に処理し、標記化合物 34.4 mg を白色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  323  $MH^+$

#### 製造例 607

5-(1-ジメチルサルファモイル-1*H*-イミダゾール-2-イル)-6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-インダゾール-1-スルホン酸 ジメチルアミド

実施例 606 で得られた、6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-5-(1*H*-イミダゾール-2-イル)-1*H*-インダゾール 34.4 mg を製造例 604 に従い同様に処理し、標記化合物 29.5 mg を得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.71 (6H, s), 3.03 (6H, s), 7.06-7.12 (2H, m), 7.24 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 7.53-7.63 (3H, m), 7.69 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz)

#### 実施例 608

(2-[6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル]-3*H*-イミダゾール-4-イル)-メタノール

製造例 607 で得られた、5-(1-ジメチルサルファモイル-1*H*-イミダゾール-2-イル)-6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-インダゾール-1-スルホン酸 ジメチルアミド 29.5 mg を実施例 605 に従い同様に処理し、標記化合物 0.54 mg を得た。

MS (ESI)  $m/z$  353  $MH^+$

#### 実施例 609

5-[7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル]-4*H*-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オール

実施例 383 で得られた、7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩 20 mg をピリジン 3 ml に溶解させ、セミカルバジド 塩酸塩 6.1 mg を加えて 8 時間還流した。室温まで冷却した後、溶媒を減圧留去し、LC-MS にて精製することによって、標記化合物 1.66 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.15 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.41 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.62 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 12.4 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 6.0, 8.8 Hz), 8.32 (1H, s)

MS (ESI) m/z 340 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 610

5-[7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル]-4*H*-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミン

実施例 383 で得られた、7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩 20 mg をピリジン 3 ml に溶解させ、アミノグアニジン 塩酸塩 6.1 mg を加えて 8 時間還流した。室温まで冷却し、溶媒を減圧留去し LC-MS にて精製することによって、標記化合物 0.72 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.15 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.43 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.61 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.67-7.73 (3H, m), 8.44 (1H, d, J = 1.2 Hz)

MS (ESI) m/z 339 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 611

4-アミノ-5-[7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル]-2, 4-ジヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オン

実施例 383 で得られた、7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩 20 mg をエタノール 5 ml に溶解させ、カルボヒドラジド 5.5

mgを加え一晚還流した。溶媒を減圧留去し、LC-MSで精製することによって、標記化合物1.47mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  5.49 (2H, s), 7.24 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.53 (2H, s), 7.72-7.80 (3H, m), 8.68 (1H, s), 11.9 (1H, s)

MS (ESI)  $m/z$  355  $\text{MH}^+$

#### 実施例612

5-[6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル]-4*H*-[1, 2, 4]トリアゾール-3-イルアミン

実施例559で得られた、6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩 20mgから実施例610に従い同様に処理し、標記化合物0.64mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.14 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.41 (1H, d,  $J=17.2$  Hz), 7.44 (1H, d,  $J=10.8$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J=16.8$ ), 7.69 (1H, dd,  $J=5.4, 8.4$  Hz), 8.62 (1H, d,  $J=6.4$  Hz)

MS (ESI)  $m/z$  339  $\text{MH}^+$

#### 実施例613

5-[6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル]-4*H*-[1, 2, 4]トリアゾール-3-オール

実施例559で得られた、6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩 20mgから実施例609に従い同様に処理し、さらに分取TLCにて精製し、標記化合物1.55mgを白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  7.24 (2H, t,  $J=8.8$  Hz), 7.47-7.54 (3H, m), 7.76-7.80 (2H, m), 8.48 (1H, d,  $J=6.4$  Hz)

MS (ESI)  $m/z$  340  $\text{MH}^+$

#### 実施例614

4-アミノ-5-[6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル]-2,4-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾール-3-オン

実施例 559 で得られた、6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボキシジミミック酸 エチルエステル 塩酸塩 20 mg から実施例 611 に従い同様に処理し、さらに分取 TLC にて精製し、標記化合物 2.19 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 5.27 (2H, s), 7.24 (2H, t, *J* = 8.7 Hz), 7.47 (1H, d, *J* = 10.8 Hz), 7.52 (2H, s), 7.77-7.80 (2H, m), 8.43 (1H, d, *J* = 6.0 Hz)

MS (ESI) *m/z* 355 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 615

5-(1*H*-ベンゾイミダゾール-2-イル)-6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)ビニル]-1*H*-インダゾール

実施例 559 で得た 6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボキシジミミック酸 エチルエステル 塩酸塩 10 mg の酢酸 0.5 ml 溶液に室温でフェニレンジアミン 85「1 (1 モル酢酸溶液) を加え、120℃で1日攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し、有機層を濃縮した。残渣を LC-MS で分離精製し、標記化合物 10.08 mg を無色結晶物として得た。

MS (ESI) *m/z* 373 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 616

以下の実施例 617 ~ 623 は実施例 615 の手法に従い、6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボキシジミミック酸 エチルエステル 塩酸塩と市販の置換フェニレンジアミンより合成した。

#### 実施例 617

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-5-(7-メチル-1*H*-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1*H*-インダゾール



MS (ESI)  $m/z$  387  $MH^+$

実施例 6 1 8

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-5-(6-メチル-1*H*-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1*H*-インダゾール

MS (ESI)  $m/z$  387  $MH^+$

実施例 6 1 9

5-(6-クロロ-1*H*-ベンゾイミダゾール-2-イル)-6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール

MS (ESI)  $m/z$  407  $M^+$

実施例 6 2 0

6-フルオロ-5-(6-フルオロ-1*H*-ベンゾイミダゾール-2-イル)-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール

MS (ESI)  $m/z$  391  $MH^+$

実施例 6 2 1

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-5-(6-ニトロ-1*H*-ベンゾイミダゾール-2-イル)-1*H*-インダゾール

MS (ESI)  $m/z$  418  $MH^+$

実施例 6 2 2

5-(5,6-ジクロロ-1*H*-ベンゾイミダゾール-2-イル)-6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール

MS (ESI)  $m/z$  441  $M^+$

実施例 6 2 3

5-(5-クロロ-6-フルオロ-1*H*-ベンゾイミダゾール-2-イル)-6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール

MS (ESI)  $m/z$  425  $M^+$

製造例 6 2 4

5-ブロモ-1*H*-インダゾール-3-カルボン酸

5-ブロモイサチン 1.5 g と水 4.3 ml と水酸化ナトリウム 2.79 g の混合物を 50℃ で 5 分間攪拌した後、氷冷攪拌下、亜硝酸ナトリウム 4.58 g を水 1.6 ml に溶解した溶液を加えた。反応混合物を、濃硫酸 6.72 ml と水 13.3 ml の混合溶液に、氷冷攪拌下で反応溶液温度が 4℃ を越えないペースで滴下した。氷冷下で 15 分間攪拌した後、塩化錫 (II) 30.2 g を濃塩酸 5.6 ml に溶解した溶液を反応溶液温度が 4℃ を越えないペースで滴下し、氷冷下で 1 時間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチル：テトラヒドロフラン = 1 : 1 の混合溶媒で抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、生成する結晶をジエチルエーテルで洗浄ろ過することにより、標記化合物 4.64 g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7.54 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.0 Hz)

#### 製造例 625

5-ブロモ-1*H*-インダゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

5-ブロモ-1*H*-インダゾール-3-カルボン酸 3 g をエタノール 60 ml に溶解し、濃硫酸 0.6 ml を加え、8 時間加熱還流した。室温に戻してから水を加え、酢酸エチルで抽出、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 2.7 g を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.54 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.54 (2H, d, J = 1.2 Hz), 8.37 (1H, t, J = 1.2 Hz)

#### 製造例 626

5-ブロモ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-3-カルボン酸

5-ブロモ-1*H*-インダゾール-3-カルボン酸 エチルエステル 2.19 g をジメチルホルムアミド 40 ml に溶解し、60%水素化ナトリウム (油性) 3.91 mg、トリチルクロライド 2.38 g を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてから酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られ

た残渣をエタノール20ml、テトラヒドロフラン20ml、5規定水酸化ナトリウム水溶液15mlに溶解し、60℃で2時間攪拌した。室温に戻してから1規定塩酸を加えて中和し、酢酸エチル：テトラヒドロフラン=1：1混合溶媒で抽出、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、生成した結晶をジエチルエーテルで洗浄ろ過することにより、標記化合物3.3gを淡黄色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  481, 483 (M-H)<sup>-</sup>

#### 製造例627

5-ブロモ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-3-カルボン酸 フェニルアミド

実施例127に準じて、5-ブロモ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-3-カルボン酸1gとアニリン0.23mlから、標記化合物755mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.28 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 6.65-6.70 (1H, m), 6.75 (1H, t,  $J$  = 6.8 Hz), 7.06-7.39 (17H, m), 7.56 (2H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 8.55 (1H, brs), 8.62 (1H, d,  $J$  = 2.0 Hz)

#### 製造例628

5-アミノ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-3-カルボン酸 フェニルアミド

製造例422に準じて、5-ブロモ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-3-カルボン酸 フェニルアミド318mgから、標記化合物258mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  6.20 (1H, d,  $J$  = 8.8 Hz), 6.47 (1H, dd,  $J$  = 8.8, 2.4 Hz), 7.02-7.82 (21H, m), 8.59 (1H, brs)

#### 製造例629

3-フェニルカルバモイル-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

製造例627で得られる5-ブロモ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-3-カルボン酸 フェニルアミド470mgをテトラヒドロフラン8.4mlに溶解

し、 $-70^{\circ}\text{C}$  攪拌下、 $1.6\text{ M}$   $n$ -ブチルリチウム-ヘキサン溶液  $1.58\text{ ml}$  を加えた。 $-70^{\circ}\text{C}$  で  $15$  分間攪拌した後、ドライアイス-エタノールバスを外して  $25$  分間二酸化炭素を吹きこんだ。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えてから酢酸エチルで抽出、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し、生成した結晶をヘキサン：ジエチルエーテル =  $2:1$  の混合溶媒で洗浄してろ過することにより、標記化合物  $230\text{ mg}$  を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $400\text{ MHz}$ ,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.46 (1H, d,  $J = 9.2\text{ Hz}$ ), 6.98-7.45 (18H, m), 7.54-7.64 (2H, m), 7.73 (1H, dd,  $J = 8.8, 1.6\text{ Hz}$ ), 8.58 (1H, s), 9.25 (1H, s)

#### 実施例 630

製造例 628 で製造される 5-アミノ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-3-カルボン酸 フェニルアミドと種々のカルボン酸を実施例 183 と同様な方法で処理することにより実施例 631 ~ 635 の化合物を得た。

#### 実施例 631

5-アセチルアミノ-1*H*-インダゾール-3-カルボン酸 フェニルアミド

MS (ESI)  $m/z$  295  $\text{MH}^+$

#### 実施例 632

5-シクロプロパンカルボニルアミノ-1*H*-インダゾール-3-カルボン酸  
フェニルアミド

MS (ESI)  $m/z$  321  $\text{MH}^+$

#### 実施例 633

5-[( $(2S)$ -5-オキソピロリジン-2-カルボニル)-アミノ]-1*H*-インダゾール-3-カルボン酸 フェニルアミド

MS (ESI)  $m/z$  364  $\text{MH}^+$

#### 実施例 634

5-[(フラン-2-カルボニル)-アミノ]-1*H*-インダゾール-3-カルボン酸 フェニルアミド

MS (ESI)  $m/z$  347  $\text{MH}^+$

## 実施例 6 3 5

5- [2- (チオフェン-2-イル) -アセチルアミノ] -1 *H*-インダゾール-3-カルボン酸 フェニルアミド

MS (ESI)  $m/z$  377  $MH^+$

## 実施例 6 3 6

5-メタンスルフォニルアミノ-1 *H*-インダゾール-3-カルボン酸 フェニルアミド

製造例 6 2 8 で得られる 5-アミノ-1-トリチル-1 *H*-インダゾール-3-カルボン酸 フェニルアミド 10 mg をジクロロメタンに溶解し、トリエチルアミン 6  $\mu$  l、メタンスルフォニルクロライド 4 mg を加え、室温で 3 時間攪拌した。水を加えてから酢酸エチルで抽出し、減圧下溶媒を留去することにより得られる残渣にジクロロメタン 0.5 ml とトリフルオロ酢酸 0.5 ml を加え、室温で 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、LC-MS で精製することにより、標記化合物 0.22 mg を得た。

MS (ESI)  $m/z$  331  $MH^+$

## 実施例 6 3 7

製造例 6 2 9 で製造された 3-フェニルカルバモイル-1-トリチル-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸と種々のアミンを、実施例 4 4 と同様な方法でアミド化した後、実施例 1 8 3 の脱保護条件に準じて脱保護し、LC-MS で精製することにより実施例 6 3 8 ~ 6 4 0 の化合物を得た。

## 実施例 6 3 8

3-フェニルカルバモイル-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1 *S*)-1-ヒドロキシメチル-2-メチルプロピル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  367  $MH^+$

## 実施例 6 3 9

3-フェニルカルバモイル-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1 *S*)-2-ヒドロキシ-1-フェニルエチル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  401  $MH^+$

## 実施例 6 4 0

3-フェニルカルバモイル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-カルバモイルエチル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  352  $MH^+$

## 実施例 6 4 1

3-フェニルカルバモイル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

製造例 6 2 9 で製造される 3-フェニルカルバモイル-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 10 mg をジクロロメタン 0.5 ml、トリフルオロ酢酸 0.5 ml に溶解し、室温で 3 時間攪拌してから LC-MS で精製することにより標記化合物 0.72 mg を得た。

MS (ESI)  $m/z$  282  $MH^+$

## 製造例 6 4 2

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-5-ニトロ-1-トリチル-1*H*-インダゾール

実施例 1 8 1 の方法に準じ、製造例 1 8 0 で得られる 3-ブロモ-6-フルオロ-5-ニトロ-1-トリチル-1*H*-インダゾール 2.0 g と、2-フルオロスチレン 1.46 g から、標記化合物 1.15 g を山吹色結晶として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  6.13 (1H, d,  $J = 12.8$  Hz), 7.17–7.45 (18H, m), 7.54 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 8.01 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz), 9.15 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz)

## 製造例 6 4 3

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イルアミン

実施例 1 8 2 の方法に準じ、製造例 6 4 2 で得られる 6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-5-ニトロ-1-トリチル-1*H*-インダゾール 1.14 g から、標記化合物 1.07 g を山吹色結晶として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  5.09 (2H, br s), 5.92 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 7.16–7.38 (20H, m), 7.41 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 7.87 (1H, t,  $J = 7.6$  Hz)

## 製造例 6 4 4

6-フルオロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-5-ニトロ-1-トリチル-1 H-インダゾール

実施例 1 8 1 の方法に準じ、製造例 1 8 0 で得られる 3-ブロモ-6-フルオロ-5-ニトロ-1-トリチル-1 H-インダゾール 1.5 g と、3-フルオロスチレン 730 mg から、標記化合物 872 mg を山吹色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  6.12 (1H, d,  $J = 12.8$  Hz), 7.15 (1H, dt,  $J = 2.0, 8.8$  Hz), 7.20–7.45 (16H, m), 7.48 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.69 (1H, d,  $J = 10.8$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 9.19 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz)

## 製造例 6 4 5

6-フルオロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1 H-インダゾール-5-イルアミン

実施例 1 8 2 の方法に準じ、製造例 6 4 4 で得られる 6-フルオロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-5-ニトロ-1-トリチル-1 H-インダゾール 870 mg から、標記化合物 707 mg を山吹色結晶として得た。機器データは、製造例 1 7 4 のそれと一致した。

## 製造例 6 4 6

6-フルオロ-5-ニトロ-3-[(E)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリチル-1 H-インダゾール

実施例 1 8 1 の方法に準じ、製造例 1 8 0 で得られる 3-ブロモ-6-フルオロ-5-ニトロ-1-トリチル-1 H-インダゾール 1.0 g と、3-ビニルピリジン 314 mg から、標記化合物 588 mg を山吹色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  6.14 (1H, d,  $J = 12.8$  Hz), 7.10–7.45 (16H, m), 7.50 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 8.01 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 8.50 (1H, dd,  $J = 2.0, 4.8$  Hz), 8.90 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 9.19 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz)

## 製造例 6 4 7

6-フルオロ-3-[(E)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリ

# チル-1 H-インダゾール-5-イルアミン

実施例 182 の方法に準じ、製造例 646 で得られる 6-フルオロ-5-ニトロ-3-[(E)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1-トリチル-1 H-インダゾール 587 mg から、標記化合物 465 mg を山吹色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  4.99 (2H, br s), 5.90 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 7.13–7.45 (18H, m), 7.46 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 8.11 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 8.43 (1H, d,  $J = 2.0, 4.4$  Hz), 8.75 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz)

## 製造例 648

6-フルオロ-5-ニトロ-3-[(E)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1-トリチル-1 H-インダゾール

実施例 181 の方法に準じ、製造例 180 で得られる 3-ブロモ-6-フルオロ-5-ニトロ-1-トリチル-1 H-インダゾール 2.0 g と、2-ビニルチオフェン 1.10 g から、標記化合物 684 mg を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  6.14 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 7.11 (1H, dd,  $J = 3.6, 4.8$  Hz), 7.17–7.45 (17H, m), 7.57 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 9.15 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz)

## 製造例 649

6-フルオロ-3-[(E)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1-トリチル-1 H-インダゾール-5-イルアミン

実施例 182 の方法に準じ、製造例 648 で得られる 6-フルオロ-5-ニトロ-3-[(E)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1-トリチル-1 H-インダゾール 647 mg から、標記化合物 623 mg を山吹色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  5.00 (2H, br s), 5.90 (1H, d,  $J = 12.0$  Hz), 7.01 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.08 (1H, dd,  $J = 3.6, 5.2$  Hz), 7.16–7.44 (18H, m), 7.49 (1H, d,  $J = 5.2$  Hz)

## 製造例 650

1-(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-シクロプロパンカルボン酸 エチルエステル



文献 [Journal of Medicinal Chemistry, 31, 2004 (1988)] の方法により 1, 1-シクロプロパンジカルボン酸 ジエチルエステルから得られる、1-*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-シクロプロパンカルボン酸 エチルエステル 500 mg のジメチルホルムアミド 5 ml 溶液に沃化メチル 0.2 ml、60% 水素化ナトリウム 88 mg を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加えた後、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して得られる残渣を、シリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン = 1 : 19）で精製し、標記化合物 59 mg を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  1.17 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.22 (2H, br s), 1.36, 1.40 (11H, each s), 2.76, 2.81 (3H, each s), 4.09 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz)

#### 製造例 651

1- (*tert*-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ) -シクロプロパンカルボン酸

1- (*tert*-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ) -シクロプロパンカルボン酸 エチルエステル 48 mg のメタノール 0.4 ml 溶液に 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.1 ml を加え、室温で 1 晩攪拌した。反応液に水を加えた後、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に 1 規定塩酸 0.7 ml を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して、標記化合物 36 mg を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  1.18–1.46 (4H, m), 1.36, 1.39 (9H, each s), 2.76, 2.80 (3H, each s), 12.50 (1H, br s)

#### 製造例 652

1- (*tert*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル) -シクロプロパンカルボン酸 エチルエステル

文献 [Tetrahedron Letters, 40, 5467 (1988)] の方法により 1, 1-シクロプロパンジカルボン酸 ジエチルエステルから得られる、1-ヒドロキシメチル-シクロプロパンカルボン酸 エチルエステル

700 mg の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド 7 ml 溶液にイミダゾール 430 mg、*tert*-ブチルジメチルクロロシラン 916 mg を加え、室温で 1 晩攪拌した。反応液に *n*-ヘキサンを加えた後、有機層を水、1 規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して、標記化合物 1. 13 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  0.03 (6H, s), 0.85 (11H, S), 1.13 (2H, dd,  $J = 4.0, 6.8$  Hz), 1.17 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz) 3.74 (2H, s), 4.05 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz)

#### 製造例 653

1- (*tert*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロプロパンカルボン酸

1- (*tert*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロプロパンカルボン酸 エチルエステル 1. 10 g を製造方法 651 に準じた方法で加水分解し、標記化合物 781 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  0.03 (6H, s), 0.81 (2H, dd,  $J = 3.6, 6.8$  Hz), 0.85 (9H, S), 0.99 (2H, dd,  $J = 3.6, 6.8$  Hz) 3.74 (2H, s), 12.18 (1H, br s)

#### 製造例 654

(2*S*, 4*R*)-4- (*tert*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-ピロリジン-2-カルボン酸 メチルエステル

特許 [特開昭 62-155279] の方法により *trans*-4-ヒドロキシー-L-プロリンから得られる、4- (*tert*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ)-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-ベンジルエステル 2-メチルエステル 2. 5 g のメタノール 25 ml 溶液に 20% 水酸化パラジウム 250 mg を加え、水素雰囲気下に常圧で 1 晩攪拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧下に留去して、標記化合物 1. 64 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  1.78-1.93 (2H, m), 2.60 (1H, dd,  $J = 2.4, 11.2$  Hz), 3.03 (1H, dd,  $J = 5.2, 11.2$  Hz), 3.61 (3H, s), 3.79 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 4.32-4.39 (1H, m)

#### 製造例 655

(2*S*, 4*R*) - 4 - ( *tert*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ) - 1 - メチル-ピロリジン-2-カルボン酸 メチルエステル

(2*S*, 4*R*) - 4 - ( *tert*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ) - ピロリジン-2-カルボン酸 メチルエステル 800mg のメタノール 8ml 溶液に 37%ホルマリン 0.35ml、10%パラジウム炭素 80mg を加え、水素圧 4 気圧で 10 時間拌した。触媒を濾去後、溶媒を減圧下に留去して、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン=1：6）で分離精製し、標記化合物 489mg を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 1.80-1.90 (1H, ddd, 4.0, 8.0, 12.0 Hz), 2.08 (1H, td, J = 4.0, 12.0 Hz), 2.20 (1H, dd, J = 5.6, 9.2 Hz), 2.27 (3H, s), 3.15 - 3.24 (2H, m), 3.62 (3H, s), 4.32 - 4.39 (1H, m)

#### 製造例 656

(2*S*, 4*R*) - 4 - ( *tert*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ) - 1 - メチル-ピロリジン-2-カルボン酸

(2*S*, 4*R*) - 4 - ( *tert*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ) - メチル-ピロリジン-2-カルボン酸 メチルエステル 488mg から製造法 651 に準じた方法で、標記化合物 625mg を白色無晶形粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 1.80-1.90 (1H, ddd, 4.0, 8.0, 12.0 Hz), 2.08 (1H, td, J = 4.0, 12.0 Hz), 2.20 (1H, dd, J = 5.6, 9.2 Hz), 2.27 (3H, s), 3.15 - 3.24 (2H, m), 3.62 (3H, s), 4.32 - 4.39 (1H, m)

#### 製造例 657

(2*S*, 4*R*) - 1 - アセチル 4 - ( *tert*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ) - ピロリジン-2-カルボン酸

製造例 654 で得られた (2*S*, 4*R*) - 4 - ( *tert*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシ) - ピロリジン-2-カルボン酸 メチルエステル 800mg のピロリジン 10ml 溶液に無水酢酸 0.35ml を加え、室温で 1.5 時間拌した。反応液に酢酸エチルを加えた後、有機層を水、1 規定塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し

た後、溶媒を減圧下に留去して、粗 (2*S*, 4*R*) - 1 - アセチル - 4 - (*tert*-ブチルジメチルシラニルオキシ) - ピロリジン - 2 - カルボン酸 メチルエステルを得た。ついで、エステルを製造例 651 に準じた方法で加水分解し、標記化合 337 mg を淡赤色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>)  $\delta$  0.07 (6H, s), 0.85 (9H, s), 1.92 - 2.13 (2H, m), 1.95 (3H, s), 3.70 (1H, dd,  $J = 5.2, 10.8$  Hz), 4.20 (1H, t,  $J = 8.0$  Hz), 4.46 - 4.53 (1H, m), 12.45 (1H, br s)

#### 実施例 658

製造例 182、製造例 643、製造例 645、製造例 647、製造例 649 で得られた各種アミンと、製造例 651、製造例 653、製造例 656、製造例 657 で得られた各種カルボン酸あるいは市販のカルボン酸を、実施例 183 に準じた方法でアミド化、脱保護 (ただし *tert*-ブチルジメチルシリル基を持つ化合物の脱保護は、95%トリフルオロ酢酸を用いた) し、LC-MS 精製することにより、実施例 659 ~ 688 の化合物を得た。

#### 実施例 659

シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  340 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 660

*N*-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アセタミド

MS (ESI)  $m/z$  314 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 661

*N*-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピオナミド

MS (ESI)  $m/z$  372 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 662

*N*-{6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-  
1 *H*-インダゾール-5-イル}-3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチラミド

MS (ESI)  $m/z$  372  $MH^+$

実施例 6 6 3

*N*-{6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-  
1 *H*-インダゾール-5-イル}-3-ヒドロキシ-プロピオナミド

MS (ESI)  $m/z$  344  $MH^+$

実施例 6 6 4

*N*-{6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-  
1 *H*-インダゾール-5-イル}-3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチラミド

MS (ESI)  $m/z$  372  $MH^+$

実施例 6 6 5

*N*-{6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-  
1 *H*-インダゾール-5-イル}-3-ヒドロキシ-プロピオナミド

MS (ESI)  $m/z$  344  $MH^+$

実施例 6 6 6

*N*-{6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-  
1 *H*-インダゾール-5-イル}-3-ヒドロキシ-ブチラミド

MS (ESI)  $m/z$  358  $MH^+$

実施例 6 6 7

*N*-{6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-  
1 *H*-インダゾール-5-イル}-(3 *R*)-3-ヒドロキシ-3-フェニル-  
プロピオナミド

MS (ESI)  $m/z$  420  $MH^+$

実施例 6 6 8

シクロプロパン-1, 1-ジカルボン酸 アミド {6-フルオロ-3-[ (*E*)-  
2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-イル}-  
アミド

MS (ESI)  $m/z$  383  $MH^+$

実施例 6 6 9

*N*-{6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1  
*H*-インダゾール-5-イル}-3-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-プロピオナ  
ミド

MS (ESI)  $m/z$  355  $MH^+$

実施例 6 7 0

*N*-{6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1  
*H*-インダゾール-5-イル}-3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチラミド

MS (ESI)  $m/z$  355  $MH^+$

実施例 6 7 1

1-ヒドロキシ-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-  
-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  339  $MH^+$

実施例 6 7 2

シクロプロパン-1,1-ジカルボン酸 アミド {6-フルオロ-3-[ (*E*)-  
2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-イル}-ア  
ミド

MS (ESI)  $m/z$  366  $MH^+$

実施例 6 7 3

シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-(ピリジン-3-  
イル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  323  $MH^+$

実施例 6 7 4

*N*-{6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-(ピリジン-3-イル)-ビニル]-1  
*H*-インダゾール-5-イル}-アセタミド

MS (ESI)  $m/z$  297  $MH^+$

実施例 6 7 5

*cis*-2-ヒドロキシ-シクロペンタンカルボン酸 {6-フルオロ-3-  
[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-  
イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  384  $MH^+$

#### 実施例 676

1-ヒドロキシ-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-  
(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミ  
ド

MS (ESI)  $m/z$  356  $MH^+$

#### 実施例 677

(2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボン酸 {6-フルオロ  
-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール  
-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  385  $MH^+$

#### 実施例 678

1-ヒドロキシメチル-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)  
-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-  
アミド

MS (ESI)  $m/z$  320  $MH^+$

#### 実施例 679

1-ヒドロキシメチル-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)  
-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-  
アミド

MS (ESI)  $m/z$  370  $MH^+$

#### 実施例 680

1-ヒドロキシメチル-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)  
-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-  
アミド

MS (ESI)  $m/z$  358  $MH^+$

実施例 6 8 1

1-メチルアミノ-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  369  $MH^+$

実施例 6 8 2

1-メチルアミノ-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  369  $MH^+$

実施例 6 8 3

1-メチルアミノ-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(チオフエン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  357  $MH^+$

実施例 6 8 4

1-ヒドロキシ-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  356  $MH^+$

実施例 6 8 5

1-ヒドロキシ-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(チオフエン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  344  $MH^+$

実施例 6 8 6

2-シクロプロイル-*N*-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフ



エニル) - ビニル] - 1 *H*-インダゾール-5-イル} - アセタミド

MS (ESI)  $m/z$  354  $MH^+$

#### 実施例 687

(2 *S*, 4 *R*) - 4-ヒドロキシ-1-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-イル} - アミド

MS (ESI)  $m/z$  399  $MH^+$

#### 実施例 688

(2 *S*, 4 *R*) - 1-アセチル-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-イル} - アミド

MS (ESI)  $m/z$  427  $MH^+$

#### 製造例 689

1-(6-フルオロ-5-ニトロ-1 *H*-インダゾール-1-イル) - エタノン

製造例 177 で得られた *N*-(5-フルオロ-2-メチル-4-ニトロフェニル) - アセタミド 10 g と、氷酢酸 40 ml、無水酢酸 13.4 ml の混合液を 80 °C に加熱しながら、亜硝酸イソアミル 10.1 ml を滴下し、滴下終了後、90 °C で 3 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去し、析出する結晶を濾取して、標記化合物 1.71 g を山吹色結晶として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  2.76 (3H, s), 8.27 (1H, d,  $J$  = 11.6 Hz), 8.68 (1H, s), 8.88 (1H, d,  $J$  = 7.6 Hz)

#### 製造例 690

6-フルオロ-5-ニトロ-1 *H*-インダゾール

1-(6-フルオロ-5-ニトロ-1 *H*-インダゾール-1-イル) - エタノン

1.6 g を、製造例 409 の方法に準じて加水分解し、標記化合物 1.26 g を淡赤色結晶として得た。機器データは製造例 179 のそれと一致した。

#### 実施例 691

製造例 182 で合成した 6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニ

ル) - ビニル] - 1 - トリチル - 1 *H*-インダゾール - 5 - イルアミンと種々のカルボン酸を、実施例 183 と同様な方法で処理することにより実施例 692 ~ 730 の化合物を得た。

実施例 692

2 - アミノ - *N* - { 6 - フルオロ - 3 - [ ( *E* ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - ビニル ] - 1 *H*-インダゾール - 5 - イル } - 3 - メチル - ブチルアミド

MS (ESI)  $m/z$  371  $MH^+$

実施例 693

*N* - { 6 - フルオロ - 3 - [ ( *E* ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - ビニル ] - 1 *H*-インダゾール - 5 - イル } - 3 - メチル - 2 - メチルアミノ - ブチルアミド

MS (ESI)  $m/z$  385  $MH^+$

実施例 694

*N* - { 6 - フルオロ - 3 - [ ( *E* ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - ビニル ] - 1 *H*-インダゾール - 5 - イル } - ベンズアミド

MS (ESI)  $m/z$  376  $MH^+$

実施例 695

ピリジン - 2 - カルボン酸 { 6 - フルオロ - 3 - [ ( *E* ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - ビニル ] - 1 *H*-インダゾール - 5 - イル } - アミド

MS (ESI)  $m/z$  377  $MH^+$

実施例 696

*N* - { 6 - フルオロ - 3 - [ ( *E* ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - ビニル ] - 1 *H*-インダゾール - 5 - イル } - ニコチンアミド

MS (ESI)  $m/z$  377  $MH^+$

実施例 697

*N* - { 6 - フルオロ - 3 - [ ( *E* ) - 2 - ( 4 - フルオロフェニル ) - ビニル ] - 1 *H*-インダゾール - 5 - イル } - イソニコチンアミド

MS (ESI)  $m/z$  377  $MH^+$

実施例 698

ピリミジン-5-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  378  $MH^+$

#### 実施例 699

ピラジン-2-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  378  $MH^+$

#### 実施例 700

チオフェン-2-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  382  $MH^+$

#### 実施例 701

1-メチル-1*H*-ピロール-2-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  379  $MH^+$

#### 実施例 702

1*H*-ピロール-2-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  365  $MH^+$

#### 実施例 703

5-メチル-イソキサゾール-4-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  381  $MH^+$

#### 実施例 704

3,5-ジメチル-イソキサゾール-4-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-

アミド

MS (ESI)  $m/z$  395  $MH^+$

実施例 705

*N*-{6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-  
1*H*-インダゾール-5-イル}-2, 6-ジメトキシニコチンアミド

MS (ESI)  $m/z$  437  $MH^+$

実施例 706

6-ヒドロキシピリジン-2-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-  
-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミ  
ド

MS (ESI)  $m/z$  393  $MH^+$

実施例 707

*N*-{6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-  
1*H*-インダゾール-5-イル}-2-メトキシニコチンアミド

MS (ESI)  $m/z$  407  $MH^+$

実施例 708

*N*-{6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-  
1*H*-インダゾール-5-イル}-2-ヒドロキシニコチンアミド

MS (ESI)  $m/z$  393  $MH^+$

実施例 709

*N*-{6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-  
1*H*-インダゾール-5-イル}-6-ヒドロキシニコチンアミド

MS (ESI)  $m/z$  393  $MH^+$

実施例 710

シクロブタンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフ  
ェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  354  $MH^+$

実施例 711

1-シアノ-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  365  $MH^+$

実施例 7 1 2

*N*-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-イル}-2, 2-ジメチル-プロピオンアミド

MS (ESI)  $m/z$  356  $MH^+$

実施例 7 1 3

1-メチル-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  354  $MH^+$

実施例 7 1 4

2-メチル-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  354  $MH^+$

実施例 7 1 5

チアゾール-5-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  383  $MH^+$

実施例 7 1 6

2-エチル-*N*-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-イル}-ブチルアミド

MS (ESI)  $m/z$  370  $MH^+$

実施例 7 1 7

2, 2-ジフルオロ-*N*-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-イル}-アセトアミド

MS (ESI)  $m/z$  350  $MH^+$

実施例 7 1 8

チオフェン-3-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  382  $MH^+$

実施例 7 1 9

*N*-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-2-(ピリジン-2-イル)-アセトアミド

MS (ESI)  $m/z$  391  $MH^+$

実施例 7 2 0

*N*-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-2-(ピリジン-3-イル)-アセトアミド

MS (ESI)  $m/z$  391  $MH^+$

実施例 7 2 1

*N*-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-2-(ピリジン-4-イル)-アセトアミド

MS (ESI)  $m/z$  391  $MH^+$

実施例 7 2 2

*N*-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-2-(チオフェン-3-イル)-アセトアミド

MS (ESI)  $m/z$  396  $MH^+$

実施例 7 2 3

2-ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル-*N*-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アセトアミド

MS (ESI)  $m/z$  434  $MH^+$

実施例 7 2 4

2-アミノ-*N*-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アセトアミド

MS (ESI)  $m/z$  329  $MH^+$

## 実施例 7 2 5

*N*-{6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-イル}-2-メチルアミノ-アセトアミド

MS (ESI)  $m/z$  343  $MH^+$

## 実施例 7 2 6

2-ジメチルアミノ-*N*-{6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-イル}-アセトアミド

MS (ESI)  $m/z$  357  $MH^+$

## 実施例 7 2 7

2-アセトイルアミノ-*N*-{6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-イル}-アセトアミド

MS (ESI)  $m/z$  371  $MH^+$

## 実施例 7 2 8

*N*-{6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-イル}-2-メトキシ-アセトアミド

MS (ESI)  $m/z$  344  $MH^+$

## 実施例 7 2 9

2-シアノ-*N*-{6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-イル}-アセトアミド

MS (ESI)  $m/z$  339  $MH^+$

## 実施例 7 3 0

フラン-2-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  366  $MH^+$

## 製造例 7 3 1

5-ホルミルフラン-2-カルボン酸 ベンジルエステル

5-ホルミルフラン-2-カルボン酸 500 mg をテトラヒドロフラン 10 ml に溶解させ、トリエチルアミン 990  $\mu$ l を加え 0℃ に冷却し、クロロギ酸エチ

ル 374  $\mu$ l を加えた。同温で 30 分間攪拌した後、ベンジルアルコール 406  $\mu$ l を加え室温で一晩攪拌した。水を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機相を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することによって標記化合物 508 mg を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  5.38 (2H, s), 7.31-7.49 (5H, m), 7.54 (1H, dd,  $J = 1.2, 3.6$  Hz), 7.63 (1H, dd,  $J = 1.2, 3.6$  Hz)

### 製造例 732

フラン-2, 5-ジカルボン酸 モノベンジルエステル

5-ホルミルフラン-2-カルボン酸 ベンジルエステル 490 mg をアセトニトリル 10 ml に溶解させ、スルファミン酸 413 mg の 5 ml 水溶液を加えた。0℃に冷却し、亜塩素酸ナトリウム 202 mg およびりん酸二水素カリウム 232 mg の 5 ml 水溶液を滴下した。同温で 30 分攪拌した後、0℃にてチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え反応を停止させ、テトラヒドロフランと酢酸エチルの混合液で抽出した。有機相を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去することで標記化合物 520 mg を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  5.36 (2H, s), 7.32-7.48 (7H, m)

### 製造例 733

5-カルバモイルフラン-2-カルボン酸 ベンジルエステル

フラン-2, 5-ジカルボン酸 モノベンジルエステル 170 mg をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解させ、トリエチルアミン 144  $\mu$ l を加えた。0℃に冷却し、クロロギ酸エチル 72.3  $\mu$ l を滴下し、同温で 30 分間攪拌した。濃アンモニア水 1 ml を加え、室温にて 10 分間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液を加え反応を停止させた。水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を水および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去することで標記化合物 185 mg を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  5.35 (2H, s), 7.25 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 7.35-7.47 (6H, m), 7.67 (1H, bs), 8.04 (1H, bs)



## 製造例 7 3 4

5-メチルカルバモイルフラン-2-カルボン酸 ベンジルエステル

製造例 7 3 2 で得られたフラン-2, 5-ジカルボン酸 モノベンジルエステル 170 mg を、*N,N*-ジメチルホルムアミド 15 ml に溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン 470  $\mu$ l、ヒドロキシベンゾトリアゾール 127 mg およびメチルアミン 2.0 M テトラヒドロフラン溶液 414  $\mu$ l を加え室温にて 10 分間攪拌した。1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 265 mg を加え一晩攪拌した後、氷を加えて反応を停止させた。水相を酢酸エチルで抽出し、有機相を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去することで標記化合物 128 mg を淡黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  2.76 (3H, d,  $J = 4.8$  Hz), 5.36 (2H, s), 7.20 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 7.31-7.47 (6H, m), 8.57 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz)

## 製造例 7 3 5

5-ジメチルカルバモイルフラン-2-カルボン酸 ベンジルエステル

製造例 7 3 4 に準じ、製造例 7 3 2 で得られたフラン-2, 5-ジカルボン酸 モノベンジルエステル 170 mg およびジメチルアミン 2.0 M テトラヒドロフラン溶液 414  $\mu$ l から標記化合物 139 mg を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  2.98 (3H, bs), 3.18 (3H, bs), 5.35 (2H, s), 7.12 (1H, dd,  $J = 0.8, 4.0$  Hz), 7.31-7.47 (6H, m)

## 製造例 7 3 6

5-カルバモイルフラン-2-カルボン酸

製造例 7 3 3 で得られた 5-カルバモイルフラン-2-カルボン酸 ベンジルエステル 90 mg をエタノール 2 ml に懸濁させ、パラジウム炭素 9 mg を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物をろ過し、ろ液を減圧留去することで得られる白色固体をジエチルエーテル 500  $\mu$ l で洗浄することで標記化合物 48 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  7.12-7.17 (2H, m), 7.54 (1H, bs), 7.89 (1H,

bs)

### 製造例 7 3 7

#### 5-メチルカルバモイルフラン-2-カルボン酸

製造例 7 3 6 の方法に準じて、製造例 7 3 4 で得られた 5-メチルカルバモイルフラン-2-カルボン酸 ベンジルエステル 60 mg から標記化合物 48 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  2.75 (3H, d,  $J = 4.8$  Hz), 7.03 (1H, bs), 7.07 (1H, bs), 8.39 (1H, bs)

### 製造例 7 3 8

#### 5-ジメチルカルバモイルフラン-2-カルボン酸

製造例 7 3 6 の方法に準じて、製造例 7 3 5 で得られた 5-ジメチルカルバモイルフラン-2-カルボン酸 ベンジルエステル 56 mg から標記化合物 34 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  2.99 (3H, bs), 3.20 (3H, bs), 7.06 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz)

### 実施例 7 3 9

実施例 1 8 3 の方法に準じて、製造例 1 8 2 および製造例 6 4 9 で得られたアミンと、製造例 7 3 6 ~ 7 3 8 で得られたカルボン酸から、実施例 7 4 0 ~ 7 4 5 の化合物を得た。

### 実施例 7 4 0

フラン-2, 5-ジカルボン酸 2-アミド 5- {6-フルオロ-3- [ (E) -2- (4-フルオロフェニル) -ビニル] -1 H-インダゾール-5-イル} -アミド

MS (ESI)  $m/z$  409  $\text{MH}^+$

### 実施例 7 4 1

フラン-2, 5-ジカルボン酸 2- ( {6-フルオロ-3- [ (E) -2- (4-フルオロフェニル) -ビニル] -1 H-インダゾール-5-イル} -アミド) 5-メチルアミド

MS (ESI)  $m/z$  423  $MH^+$

実施例 7 4 2

フラン-2, 5-ジカルボン酸 2-ジメチルアミド 5- {6-フルオロ-3- [(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル] -1 *H*-インダゾール-5-イル} -アミド

MS (ESI)  $m/z$  437  $MH^+$

実施例 7 4 3

フラン-2, 5-ジカルボン酸 2-アミド 5- {6-フルオロ-3- [(*E*)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル] -1 *H*-インダゾール-5-イル} -アミド

MS (ESI)  $m/z$  397  $MH^+$

実施例 7 4 4

フラン-2, 5-ジカルボン酸 2- {6-フルオロ-3- [(*E*)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル] -1 *H*-インダゾール-5-イル} -アミド 5-メチルアミド

MS (ESI)  $m/z$  411  $MH^+$

実施例 7 4 5

フラン-2, 5-ジカルボン酸 2-ジメチルアミド 5- {6-フルオロ-3- [(*E*)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル] -1 *H*-インダゾール-5-イル} -アミド

MS (ESI)  $m/z$  425  $MH^+$

製造例 7 4 6

6-フルオロ-3-ヨード-5-ニトロ-1 *H*-インダゾール

製造例 2 0 6 の方法に準じ、製造例 1 7 9 で得られる、6-フルオロ-5-ニトロ-1 *H*-インダゾール 5. 57 g と *N*-ヨードスクシンイミド 7. 97 g から、標記化合物 9. 24 g を黄色結晶として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  7.78 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 8.29 (1H, d,  $J = 6.8$  Hz), 14.16 (1H, br s)

## 製造例 7 4 7

6-フルオロ-3-ヨード-5-ニトロ-1-トリチル-1*H*-インダゾール

製造例 7 4 6 で得られる、6-フルオロ-3-ヨード-5-ニトロ-1*H*-インダゾール 4.0 g を *N,N*-ジメチルホルムアミド 150 ml に溶解し、0℃にて水素化ナトリウム (60% 含有) 782 mg を加え同温で 10 分間攪拌した。トリチルクロライド 4.35 g を加え、室温にて 5 時間 30 分攪拌した後、氷を加えて反応を停止させた。水を加えて析出した固体をガラスフィルターにて回収し、水および 50% ジエチルエーテルのヘキサン溶液で洗浄した。溶媒を減圧留去し、標記化合物 5.9 g を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 6.18 (1H, d, J = 12.8 Hz), 7.16-7.19 (6H, m), 7.35-7.40 (9H, m), 8.28 (1H, d, J = 7.2 Hz)

## 製造例 7 4 8

3-[(*E*)-2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-ビニル]-6-フルオロ-5-ニトロ-1-トリチル-1*H*-インダゾール

窒素雰囲気下、6-フルオロ-3-ヨード-5-ニトロ-1-トリチル-1*H*-インダゾール 1 g をアセトニトリル 10 ml に溶解させ、5-ビニル-ベンゾ[1,3]ジオキサール 1.35 g、酢酸パラジウム (II) 81.7 mg、2-(ジ-*tert*-ブチルフォスフィノ) ピフェニル 162 mg、トリエチルアミン 2 ml を順次加え 100℃で 5 時間攪拌した。室温まで冷却した後、シリカゲル 5 g を加え溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物 468 mg を黄色結晶として得た。この粗生成物を 50% ジエチルエーテルのヘキサン溶液で洗浄し、溶媒を減圧留去することで標記化合物 143 mg を黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 6.06 (2H, s), 6.09 (1H, d, J = 12.8 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.13 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.02-7.23 (6H, m), 7.35-7.39 (10H, m), 7.51 (1H, s), 7.56 (1H, d, J = 16.4), 9.14 (1H, d, J = 7.2 Hz)

## 製造例 7 4 9

3-[(*E*)-2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-ビニル]-6

－フルオロ－１－トリチル－１ *H*－インダゾール－５－イルアミン

３－〔（*E*）－２－（ベンゾ〔１，３〕ジオキソール－５－イル）－ビニル〕－６－フルオロ－５－ニトロ－１－トリチル－１ *H*－インダゾール １ ２ ３ ｍｇ から、製造例 １ ８ ２ に準じて同様に処理し、標記化合物 ９ ５ ｍｇ を黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.97 (2H, s), 6.03 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.78 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 1.2, 8.0 Hz), 7.07 (1H, d, J = 0.8 Hz), 7.16-7.33 (16H, m)

#### 実施例 ７ ５ ０

実施例 １ ８ ３ に準じ、製造例 ７ ４ ９ で得られた ３－〔（*E*）－２－ベンゾ〔１，３〕ジオキソール－５－イル－ビニル〕－６－フルオロ－１－トリチル－１ *H*－インダゾール－５－イルアミンと各種カルボン酸から、実施例 ７ ５ １ ～ ７ ５ ６ の化合物を得た。

#### 実施例 ７ ５ １

*N*－〔３－〔（*E*）－２－（ベンゾ〔１，３〕ジオキソール－５－イル）－ビニル〕－６－フルオロ－１ *H*－インダゾール－５－イル〕－アセトアミド

MS (ESI) *m/z* 340 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 ７ ５ ２

シクロプロパンカルボン酸 {３－〔（*E*）－２－（ベンゾ〔１，３〕ジオキソール－５－イル）－ビニル〕－６－フルオロ－１ *H*－インダゾール－５－イル}－アミド

MS (ESI) *m/z* 366 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 ７ ５ ３

フラン－２－カルボン酸 {３－〔（*E*）－２－（ベンゾ〔１，３〕ジオキソール－５－イル）－ビニル〕－６－フルオロ－１ *H*－インダゾール－５－イル}－アミド

MS (ESI) *m/z* 392 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 ７ ５ ４

*N*－〔３－〔（*E*）－２－（ベンゾ〔１，３〕ジオキソール－５－イル）－ビニル〕

－6－フルオロ－1 *H*－インダゾール－5－イル}－2－(チオフェン－2－イル)  
－アセトアミド

MS (ESI)  $m/z$  422  $MH^+$

#### 実施例 7 5 5

1－ヒドロキシ－シクロプロパンカルボン酸 {3－[(*E*)－2－(ベンゾ[1, 3] ジオキソール－5－イル)－ビニル]－6－フルオロ－1 *H*－インダゾール－5－イル}－アミド

MS (ESI)  $m/z$  382  $MH^+$

#### 実施例 7 5 6

(2 *S*, 4 *R*)－4－ヒドロキシピロリジン－2－カルボン酸 {3－[(*E*)－2－(ベンゾ[1, 3] ジオキソール－5－イル)－ビニル]－6－フルオロ－1 *H*－インダゾール－5－イル}－アミド

MS (ESI)  $m/z$  411  $MH^+$

#### 製造例 7 5 7

1－アミノメチル－シクロプロパンカルボン酸

1－シアノシクロプロパンカルボン酸 500 mg の酢酸 50 ml 溶液に、二酸化白金 50 mg を加え、4 気圧の水素雰囲気下で室温下 4 時間攪拌後、二酸化白金を濾去して、溶媒を減圧下に留去し標記化合物 518 mg を、黄色オイルとして得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  0.58-0.64 (2H, m), 0.93 (2H, dd,  $J = 3.6, 6.4$  Hz), 2.78 (2H, s).

#### 実施例 7 5 8

1－アミノメチル－シクロプロパンカルボン酸 {6－フルオロ－3－[(*E*)－2－(4－フルオロフェニル)－ビニル]－1 *H*－インダゾール－5－イル}－アミド

製造例 7 5 7 で得られた 1－アミノメチル－シクロプロパンカルボン酸 518 mg を、1, 4－ジオキサン 9 ml－水 4.5 ml 混合溶媒に溶かし、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 4.5 ml を加え、氷冷下で 10 分間攪拌後、*tert*-ブチルジカーボネート 1.08 g を氷冷下に加え、更に室温下 21 時間攪拌した。その

後、溶媒を減圧下留去し、氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2度抽出し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、1-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-シクロプロパンカルボン酸を無色オイルとして得た。

製造例182で得られた6-フルオロ-3-[ (E) -2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イルアミン200mgの*N,N*-ジメチルホルムアミド3ml溶液に、1-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノメチル)-シクロプロパンカルボン酸126mg、ジイソプロピルエチルアミン151mg、1-ヒドロキシベンズトリアゾール・水和物89.4mg、および1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩(=WSC·HCl)112mgを順次加え、室温下46時間攪拌後、塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2度抽出し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離し、(1-{6-フルオロ-3-[ (E) -2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イルカルバモイル}-シクロプロピルメチル)-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルを得た。これをジクロロメタン2mlに溶かし、トリイソプロピルシランを数滴加え、トリフルオロ酢酸2mlを加え、室温下4.5時間攪拌した。その後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2度抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をLC-MSで精製分離し、標記化合物46.64mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 1.24 (2H, dd, J = 5.2, 6.8 Hz), 1.60 (2H, dd, J = 5.2, 6.8 Hz), 3.19 (2H, s), 7.08-7.18 (2H, m), 7.31 (1H, d, J = 10.4 Hz), 7.35 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.46 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.60-7.68 (2H, m), 8.14 (1H, d, J = 6.8 Hz).

MS (ESI) m/z 369 MH<sup>+</sup>

#### 実施例759

1-(アセチルアミノメチル)-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[ (E) -2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-

## 5-イル}-アミド

実施例 758 から得られる 1-アミノメチル-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド 10 mg の *N,N*-ジメチルホルムアミド 0.3 ml 溶液に無水酢酸 2.9 mg を加えて、窒素雰囲気下室温で 38 時間攪拌した後、LC-MS で分離精製し、標記化合物 3.66 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 0.98 (2H, dd, *J* = 4.4, 7.2 Hz), 1.32 (2H, dd, *J* = 4.4, 7.2 Hz), 2.03 (3H, s), 3.60 (2H, s), 7.06-7.16 (2H, m), 7.30 (1H, d, *J* = 10.0 Hz), 7.35 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 7.46 (1H, d, *J* = 16.8 Hz), 7.60-7.69 (2H, m), 8.30 (1H, d, *J* = 7.2 Hz).

MS (ESI) *m/z* 411 MH<sup>+</sup>

## 製造例 760

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-[3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)-プロポキシ]-1*H*-インダゾール-1,5-ジカルボン酸 1-*tert*-ブチルエステル 5-エチルエステル

製造例 347 の方法に準じて、製造例 346 で得られた 3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-ヒドロキシ-1*H*-インダゾール-1,5-ジカルボン酸 1-*tert*-ブチルエステル 5-エチルエステル 200 mg と、2-(3-プロモプロポキシ)-テトラヒドロピラン 1.05 g から、標記化合物 267 mg を無色オイルとして得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.23-2.33 (8H, m), 1.44 (3H, t, *J* = 6.8 Hz), 1.75 (9H, s), 3.36-3.44 (1H, m), 3.52-3.60 (1H, m), 3.68-3.76 (1H, m), 3.85-3.91 (1H, m), 4.18-4.29 (2H, m), 4.43 (2H, q, *J* = 6.8 Hz), 4.49 (1H, t, *J* = 4.0 Hz), 7.05-7.12 (2H, m), 7.52-7.62 (3H, m), 7.80 (1H, d, *J* = 16.4 Hz), 7.87 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.99 (1H, d, *J* = 8.8 Hz).

## 実施例 761

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸



実施例 16 および実施例 350 の方法に準じて、製造例 760 で得られた 3-  
 [(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-[3-(テトラヒドロ  
 ピラン-2-イルオキシ)-プロポキシ]-1*H*-インダゾール-1,5-ジカル  
 ボン酸 1-*tert*-ブチルエステル 5-エチルエステル 267 mg から、標  
 記化合物 83.1 mg を肌色粗結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2.06-2.18 (2H, m), 3.82 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.26  
 (2H, t, J = 6.4 Hz), 7.10-7.17 (2H, m), 7.25 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.54 (1H, d, J = 16.0  
 Hz), 7.59-7.67 (2H, m), 7.63 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.84 (1H, d, J = 8.4 Hz).

MS (ESI) m/z 355 (M-H)<sup>+</sup>

#### 製造例 762

4-(2-カルバモイルエトキシ)-3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-  
 ビニル]-1*H*-インダゾール-1,5-ジカルボン酸 1-*tert*-ブチル  
 エステル 5-エチルエステル

製造例 347 の方法に準じて、製造例 346 で得られた 3-[(E)-2-(4-  
 フルオロフェニル)-ビニル]-4-ヒドロキシ-1*H*-インダゾール-1,5-  
 ジカルボン酸 1-*tert*-ブチルエステル 5-エチルエステル 120 m  
 g と、3-ブロモプロピオンアミド 427.1 mg から、標記化合物 110 mg を  
 無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.75 (9H, s), 2.84 (2H, t, J  
 = 5.6 Hz), 4.37 (2H, t, J = 5.6 Hz), 4.42 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.06-7.15 (2H, m), 7.50  
 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.58-7.66 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.94 (1H, d, J =  
 8.8 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.8 Hz).

#### 実施例 763

4-(2-カルバモイルエトキシ)-3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-  
 ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

実施例 16 の方法に準じて、製造例 762 で得られた 4-(2-カルバモイルエ  
 トキシ)-3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-イン  
 ダゾール-1,5-ジカルボン酸 1-*tert*-ブチルエステル 5-エチルエ

ステル 110 mg から、標記化合物 78 mg を無色粗結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.42 (3H, t,  $J = 6.8$  Hz), 2.83 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 4.39 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 4.40 (2H, q,  $J = 6.8$  Hz), 7.09-7.18 (2H, m), 7.28 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.66-7.74 (2H, m), 7.85 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  396 ( $\text{M-H}^+$ )

#### 実施例 764

4-(2-カルバモイルエトキシ)-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

実施例 763 で得られた 4-(2-カルバモイルエトキシ)-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 85.3 mg を濃硫酸 3 ml に溶かし、35℃で16時間攪拌後、氷冷下氷を加えて、析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧乾燥して、標記化合物 43.7 mg を黄色粗結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.85 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 4.41 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 7.06-7.18 (2H, m), 7.28 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.44-7.76 (2H, m), 7.51 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  370  $\text{MH}^+$

#### 製造例 765

4-(2-ブロモエトキシ)-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-1,5-ジカルボン酸 1-*tert*-ブチルエステル 5-エチルエステル

製造例 347 の方法に準じて、製造例 346 で得られた 3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-ヒドロキシ-1*H*-インダゾール-1,5-ジカルボン酸 1-*tert*-ブチルエステル 5-エチルエステル 3.34 g と、1,2-ジブロモエタン 14.7 g から、標記化合物 3.20 g を無色フォームとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.75 (9H, s), 3.78 (2H, t,  $J =$

5.6 Hz), 4.42 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.46 (2H, t,  $J = 5.6$  Hz), 7.04-7.13 (2H, m), 7.56-7.68 (2H, m), 7.64 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.81 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.91 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.03 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

#### 実施例 7 6 6

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-[2-(モルフォリン-4-イル)エトキシ]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

製造例 7 6 5 で得られた 4-(2-ブロモエトキシ)-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-1,5-ジカルボン酸 1-*tert*-ブチルエステル 5-エチルエステル 100 mg を *N,N*-ジメチルホルムアミド 1 ml に溶かし、モルフォリン 40.8 mg を加えて、室温下 14 時間 30 分攪拌後、50℃で3時間攪拌し、更に80℃で1時間攪拌した。その後、水を加えて、酢酸エチルで2度抽出後、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 81.9 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  1.41 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.45 (4H, bs), 2.86 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 3.45-3.70 (4H, m), 4.27 (2H, t,  $J = 6.0$  Hz), 4.39 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 7.07-7.18 (2H, m), 7.27 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 7.58-7.70 (3H, m), 7.83 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz).

#### 実施例 7 6 7

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-[2-(モルフォリン-4-イル)エトキシ]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

実施例 3 5 0 の方法に準じて、実施例 7 6 6 で得られた 3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-[2-(モルフォリン-4-イル)エトキシ]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 81.9 mg から、標記化合物 64.1 mg を得た。

MS (ESI)  $m/z$  412 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 7 6 8

3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*H*-ピロール-2-イル)-メチル]-アミド

1*H*-ピロール-2-カルボアルデヒドのメタノール 3 l、5 ml 溶液に、酢酸アンモニウム 8.1 g とシアノ水素化ホウ素ナトリウム 462 mg を加えて、窒素雰囲気下室温で 27 時間攪拌後、pH が 2 以下になるまで濃塩酸を加えて、溶媒を減圧下に留去し、残渣を水に溶かした後、ジエチルエーテルで 2 回洗浄した。その後、水層に水酸化カリウムを pH が 10 以上になるまで加えて、酢酸エチルで 2 回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去した後、NH シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離し、C-(1*H*-ピロール-2-イル)-メチルアミン 475 mg を茶色オイルとして得た。

実施例 102 の方法に準じて、実施例 234 から得られる 3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 10 mg と、C-(1*H*-ピロール-2-イル)-メチルアミン 9.2 mg から、標記化合物 0.98 mg を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3.84 (3H, s), 4.58 (2H, s), 6.03 (1H, dd, J = 2.8, 5.6 Hz), 6.09-6.13 (1H, m), 6.67-6.72 (1H, m), 7.06-7.18 (2H, m), 7.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.52 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.56 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.56-7.66 (2H, m), 7.82 (1H, d, J = 8.4 Hz).

MS (ESI) m/z 391 MH<sup>+</sup>

#### 製造例 769

[オキサゾール-2-イル-(トルエン-4-スルホニル)-メチル]-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

オキサゾール-2-カルボアルデヒド 300 mg をメタノール 3 ml と水 6 ml の混合溶媒に溶かし、*tert*-ブチルカルバメート 363 mg、*p*-トルエンスルフィン酸ナトリウム 552 mg、蟻酸 0.76 ml を順次加えて、室温下 16 時間 30 分攪拌後、析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥させて、標記化合物 247 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  1.23 (9H, s), 2.40 (3H, s), 6.12 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz), 7.35 (1H, s), 7.46 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.71 (2H, d,  $J = 7.6$  Hz), 8.28 (1H, s), 8.86 (1H, d,  $J = 10.0$  Hz).

#### 製造例 770

オキサゾールー2-イルメチルーカルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

テトラヒドロフラン 4 ml に水素化ホウ素ナトリウム 51.4 mg を加えて、攪拌しながら、製造例 769 から得られる [オキサゾールー2-イルー(トルエンー4-スルホニル)ーメチル]ーカルバミン酸 *tert*-ブチルエステル 240 mg を 13 分間かけて室温下で加えた。その後室温下で更に 2 時間 30 分攪拌し、氷冷下で飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、氷冷下で更に 30 分間攪拌した。その後、水を加えて、ジエチルエーテルで 2 回抽出後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離し、標記化合物 72.3 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  1.39 (9H, s), 4.44 (1H, d,  $J = 5.6$  Hz), 7.51 (1H, s), 7.61 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz), 8.38 (1H, s).

#### 実施例 771

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)ービニル]ー4-メトキシー1*H*-インダゾールー5-カルボン酸 (オキサゾールー2-イルメチルーアミド

実施例 16 の方法に準じて、製造例 770 で得られたオキサゾールー2-イルメチルーカルバミン酸 *tert*-ブチルエステル 36 mg から、*C*- (オキサゾールー2-イル)ーメチルアミンを透明オイルとして得た。これと、実施例 234 から得られる 3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)ービニル]ー4-メトキシー1*H*-インダゾールー5-カルボン酸 10 mg から、実施例 102 の方法に準じて、標記化合物 3.82 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.00 (3H, s), 4.78 (2H, s), 7.09-7.19 (2H, m), 7.16 (1H, d,  $J = 0.8$  Hz), 7.43 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.59-7.68 (2H, m), 7.85 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J = 0.8$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  393  $\text{MH}^+$

## 製造例 772

酢酸 5-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-フラン-2-イルメチル エステル

製造例 769 及び製造例 770 の方法に準じて、酢酸 5-ホルミル-フラン-2-イルメチル エステル 1 g から、標記化合物 443 mg を無色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  1.36 (9H, s), 2.00 (3H, s), 4.07 (2H, d,  $J = 5.2$  Hz), 4.95 (2H, s), 6.13 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 6.40 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 7.32 (1H, bs).

## 製造例 773

(5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イルメチル)-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

酢酸 5-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-フラン-2-イルメチル エステル 416 mg をメタノール 8 ml と水 8 ml の混合溶媒に溶かし、炭酸カリウム 639 mg を加えて、室温下 30 分間攪拌した。その後、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、標記化合物 363 mg を無色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  1.36 (9H, s), 4.05 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz), 4.30 (2H, d,  $J = 5.6$  Hz), 5.13 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz), 6.06 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 6.15 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 7.28 (1H, t,  $J = 5.6$  Hz).

## 製造例 774

(5-アジドメチル-フラン-2-イルメチル)-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

(5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イルメチル)-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル 99.4 mg をトルエン 4.5 ml に加え、1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]ウンデセ-7-エン 83.7 mg、ジフェニルホスホリルアジド 151.6 mg を順次加えて、窒素雰囲気下室温で 1 時間 45 分攪拌した。その後、溶媒を減圧下留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離して、

標記化合物 88. 6 mg を無色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  1.36 (9H, s), 4.07 (2H, d,  $J = 5.2$  Hz), 4.39 (2H, s), 6.14 (1H, t,  $J = 2.8$  Hz), 6.38 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 7.32 (1H, t,  $J = 5.2$  Hz).

製造例 775

(5-アミノメチル-フラン-2-イルメチル)-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

(5-アジドメチル-フラン-2-イルメチル)-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル 88. 6 mg のエタノール 3 ml 溶液にリンドラー触媒 30 mg を加えて、水素雰囲気下室温で 15 時間攪拌後、触媒を濾去し、溶媒を減圧下留去して、標記化合物 81 mg を無色オイルとして得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.43 (9H, s), 3.71 (2H, s), 4.15 (2H, s), 6.05-6.20 (2H, m).

MS (ESI)  $m/z$  225 ( $\text{M-H}^+$ )

実施例 776

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (5-アミノメチル-フラン-2-イルメチル)-アミド

実施例 102、及び実施例 16 の方法に準じて、製造例 775 で得られる (5-アミノメチル-フラン-2-イルメチル)-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル 19 mg と、実施例 234 から得られる 3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 17.5 mg から、標記化合物 4.26 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.92 (3H, s), 4.15 (2H, s), 4.65 (2H, s), 6.40 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 6.51 (1H, d,  $J = 3.6$  Hz), 7.08-7.18 (2H, m), 7.34 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.58-7.66 (2H, m), 7.81 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  421  $\text{MH}^+$

実施例 777

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (5-メチルアミノメチル-フラン-2-イルメチル)-アミド

製造例772で得られた酢酸 5-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-フラン-2-イルメチルエステル15mgの*N,N*-ジメチルホルムアミド0.5ml溶液に、氷冷下でヨードメタン31.8mgと、水素化ナトリウム2.5mgを加えて、氷冷下で更に2時間攪拌した。その後、氷冷下飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで2度抽出し、有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、酢酸 5-[(*tert*-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-メチル]-フラン-2-イルメチル エステルを得た。このものを製造例773、製造例774、製造例775と同様の反応に付し、(5-アミノメチル-フラン-2-イルメチル)-メチル-カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルを得た。

このものを、実施例234から得られる3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸と実施例102、及び実施例16の方法に準じて反応させた後、LC-MSで分離精製して、標記化合物0.58mgを得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 2.70 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.24 (2H, s), 4.66 (2H, s), 6.43 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 6.60 (1H, d, *J* = 3.2 Hz), 7.10-7.18 (2H, m), 7.35 (1H, d, *J* = 8.8 Hz), 7.53 (1H, d, *J* = 16.4 Hz), 7.59 (1H, d, *J* = 16.4 Hz), 7.60-7.68 (2H, m), 7.81 (1H, d, *J* = 8.8 Hz).

MS (ESI) *m/z* 435 MH<sup>+</sup>

#### 実施例778

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (5-ジメチルアミノメチル-フラン-2-イルメチル)-アミド

実施例776で得られた3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (5-アミノメチル-フ



ラン-2-イルメチル)-アミド 10 mg を、メタノール 0.25 ml とテトラヒドロフラン 0.25 ml の混合溶媒に溶かし、37%ホルムアルデヒド水溶液 7.2 mg、酢酸 6  $\mu$ l、及びシアン水素化ホウ素ナトリウム 3.8 mg を加えて、窒素雰囲気下室温で 18 時間攪拌後、溶媒を減圧下留去し、LC-MS で分離精製して、標記化合物 0.60 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.87 (6H, s), 3.94 (3H, s), 4.38 (2H, s), 4.67 (2H, bs), 6.47 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 6.69 (1H, d,  $J = 2.8$  Hz), 7.10-7.20 (2H, m), 7.35 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 7.60-7.68 (2H, m), 7.80 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  450  $\text{MH}^+$

#### 実施例 779

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (5-ヒドロキシメチル-フラン-2-イルメチル)-アミド

実施例 16 の方法に準じて、製造例 772 で製造した酢酸 5-(*tert*-ブトキシカルボニルアミノ-メチル)-フラン-2-イルメチル エステルから、酢酸 5-アミノメチル-フラン-2-イルメチル エステルを得た。

このものと、実施例 234 から得られた 3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 17.5 mg を、実施例 102 に準じてアミド化し、製造例 773 の方法に準じてアセテートを加水分解した後、LC-MS で分離精製して、標記化合物 1.95 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  3.91 (3H, s), 4.49 (2H, s), 4.63 (2H, s), 6.27 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 6.31 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 7.08-7.18 (2H, m), 7.33 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.53 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.59-7.67 (2H, m), 7.79 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

MS (ESI)  $m/z$  422  $\text{MH}^+$

#### 実施例 780

(*S*)-({3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メト

キシ-1 *H*-インダゾール-5-カルボニル}-アミノ)-フェニル-酢酸

実施例102、及び実施例16の方法に準じて、実施例234から得られる3-[*(E)*-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸40mgと、(*S*)-アミノ-フェニル-酢酸 *tert*-ブチルエステルから、標記化合物110mgを、黄色オイルとして得た。

MS (ESI)  $m/z$  446  $MH^+$

#### 実施例781

実施例761、実施例764、実施例234、実施例780によって得られたカルボン酸と各種アミンから、実施例102の方法に準じて、実施例782~794の化合物を得た。

#### 実施例782

3-[*(E)*-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  443  $MH^+$

#### 実施例783

3-[*(E)*-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  396  $MH^+$

#### 実施例784

3-[*(E)*-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  436  $MH^+$

#### 実施例785

3-[*(E)*-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  477  $MH^+$

実施例 786

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-カルバモイル-エチル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  427  $MH^+$

実施例 787

4-(2-カルバモイルエトキシ)-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  456  $MH^+$

実施例 788

4-(2-カルバモイルエトキシ)-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  409  $MH^+$

実施例 789

4-(2-カルバモイルエトキシ)-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  449  $MH^+$

実施例 790

4-(2-カルバモイルエトキシ)-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  490  $MH^+$

実施例 791

4-(2-カルバモイルエトキシ)-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-1-カルバモイ

ルーエチル] - アミド

MS (ESI)  $m/z$  440  $MH^+$

実施例 792

3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 4 - メトキシ - 1 H -  
インダゾール - 5 - カルボン酸 シクロプロピルメチル - アミド

MS (ESI)  $m/z$  366  $MH^+$

実施例 793

3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 4 - メトキシ - 1 H -  
インダゾール - 5 - カルボン酸 [ (3 R) - 2 - オキソーテトラヒドロフラン -  
3 - イル ] - アミド

MS (ESI)  $m/z$  396  $MH^+$

実施例 794

3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 4 - メトキシ - 1 H -  
インダゾール - 5 - カルボン酸 [ (S) - シクロプロピルカルバモイル - フェニ  
ル - メチル ] - アミド

MS (ESI)  $m/z$  486  $MH^+$

実施例 795

実施例 767、実施例 234、実施例 780 で得られた各カルボン酸のテトラヒ  
ドロフラン 1.5 ml 溶液に、氷冷しながらトリエチルアミン 6 当量、クロロ蟻酸  
エチル 2.5 当量を順次加え、氷冷下 1 時間攪拌した後、各種アミンを大過剰加え  
て、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去して得られる残渣を、LC-MS で分離精製  
し、実施例 796 ~ 799 の化合物を得た。

実施例 796

3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 4 - [ 2 - (モルフォ  
リン - 4 - イル) エトキシ ] - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 アミド

MS (ESI)  $m/z$  411  $MH^+$

実施例 797

3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 4 - [ 2 - (モルフォ

リン-4-イル) エトキシ] - 1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルアミド

MS (ESI)  $m/z$  425  $MH^+$

#### 実施例 798

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルアミド

MS (ESI)  $m/z$  326  $MH^+$

#### 実施例 799

3-[2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(*S*)-ジメチルカルバモイル-フェニル-メチル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  474  $MH^+$

#### 製造例 800

1-ベンジルオキシメチル-シクロプロピルアミン

公知の方法 (*J. Org. Chem.* 2002, 67, 3965.) で調整した。

#### 製造例 801

1-(2-ベンジルオキシ-エチル)-シクロプロピルアミン

公知の方法 (*J. Org. Chem.* 2002, 67, 3965.) で調整した。

#### 製造例 802

1-アジド-2-メチル-プロパン-2-オール

イソブチレンオキシド 3.6 g を水 100 ml に溶解させ、セチルトリメチルアンモニウムブロマイド 18.2 g およびアジ化ナトリウム 16.3 g を加え、30℃にて一晩攪拌した。50%テトラヒドロフランの酢酸エチル溶液で抽出し、有機相を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、溶媒を室温にて減圧留去することで標記化合物 6.44 g を酢酸エチルの混合物として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.26 (6H, s), 2.04 (2H, s)

#### 製造例 803

## 1-アミノ-2-メチル-プロパン-2-オール

製造例 802 で得られた、1-アジド-2-メチル-プロパン-2-オール 3.22 g をエタノール 50 ml に溶解させ、パラジウム炭素 30 mg を加え水素雰囲気下、室温にて一晩攪拌した。不溶物をセライトろ過で除き、溶媒を減圧留去することにより標記化合物 1.5 g を無色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  1.16 (6H, s), 2.71 (2H, dd,  $J = 6, 11.6$  Hz)

## 製造例 804

## 1-アミノ-3-メチル-ブタン-3-オール 塩酸塩

3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチロニトリル 3 g にエタノール 10 ml、濃塩酸 5 ml および二酸化白金 100 mg を加え、5 気圧水素雰囲気下、室温にて 5 時間攪拌した。不溶物をセライトろ過で除き、溶媒を減圧留去することにより標記化合物 3.5 g を褐色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  1.12 (6H, s), 1.65 (2H, t,  $J = 8.0$  Hz), 2.82-2.87 (2H, m)

## 製造例 805

## 2-アミノ-N,N-ジメチル-アセトアミド

グリシンエチルエステル 塩酸塩 10 g をジクロロメタン 200 ml に懸濁させ、トリエチルアミン 22 ml を加えた後、0℃に冷却しベンジルククロフォルメート 11.3 ml を加えた。室温に昇温させ、四日間攪拌した後水を加えて反応を停止させた。酢酸エチルで抽出し、有機相を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、得られた白色結晶 12.2 g をエタノール 200 ml に懸濁させ、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 100 ml を加え室温にて一晩攪拌した。有機溶媒を減圧留去し、残渣の水相をエーテル 100 ml にて 2 回洗浄した。水相を 5 N 塩酸にて pH 2 にし、酢酸エチルで抽出した。有機相を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、溶媒を減圧留去することで白色結晶 4.82 g を得た。この白色結晶 497 mg を DMF 20 ml に溶解させ、ジイソプロピルエチルアミン 1.62 ml、ジメチルアミン 2.0 M テトラヒドロフラン溶液 1.4 ml およびヒドロキシベンゾトリアゾール 43

7 mg を加え室温で 10 分間攪拌した。0℃に冷却した後、WSC 塩酸塩 912 mg を加え、室温にて一晩攪拌した。水を加えて反応を停止させ、酢酸エチルで抽出し、有機相を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し無色油状物質 402 mg を得た。このものをエタノール 5 ml に溶解し、パラジウム炭素 40 mg を加え水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物をセライトろ過で除き、ろ液を減圧留去することで標記化合物 113 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.95 (3H, s), 2.97 (3H, s), 3.44 (2H, s)

#### 製造例 806

製造例 807～製造例 811 は製造例 805 に示す方法に準じて調製した。

#### 製造例 807

3-アミノ-N-メチルプロピオンアミド

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.39 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 2.71 (3H, s), 3.46 (2H, t,  $J = 6.4$  Hz)

#### 製造例 808

3-アミノ-N, N-ジメチルプロピオンアミド

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.60 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz), 2.93 (3H, s), 3.03 (3H, s), 3.47 (2H, t,  $J = 6.8$  Hz)

#### 製造例 809

4-アミノブチルアミド

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.80 (2H, quint,  $J = 7.2$  Hz), 2.24 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.25 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz)

#### 製造例 810

4-アミノ-N-メチルブチルアミド

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.79 (2H, quint,  $J = 7.2$  Hz), 2.21 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.71 (3H, s), 3.23 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz)

#### 製造例 811

4-アミノ-N, N-ジメチルブチルアミド

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  1.79 (2H, quint,  $J = 7.2$  Hz), 2.41 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.92 (3H, s), 3.05 (3H, s), 3.25 (2H, t,  $J = 7.2$  Hz)

#### 実施例 8 1 2

実施例 1 0 2 の方法に準じて、実施例 2 3 4 で得られる 3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 *H* - インダゾール - 5 - カルボン酸と、市販のアミンあるいは製造例 8 0 0、8 0 1、8 0 3、8 0 4、8 0 5、8 0 7 ~ 8 1 1 で得られた各種アミンから、実施例 8 1 3 ~ 8 8 7 の化合物を得た。

#### 実施例 8 1 3

3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 *H* - インダゾール - 5 - カルボン酸 (1 - ベンジルオキシメチル - シクロプロピル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  472  $\text{MH}^+$

#### 実施例 8 1 4

3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 *H* - インダゾール - 5 - カルボン酸 [1 - (2 - ベンジルオキシエチル) - シクロプロピル] - アミド

MS (ESI)  $m/z$  486  $\text{MH}^+$

#### 実施例 8 1 5

3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 *H* - インダゾール - 5 - カルボン酸 (1 - ヒドロキシメチル - シクロペンチル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  410  $\text{MH}^+$

#### 実施例 8 1 6

3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 *H* - インダゾール - 5 - カルボン酸 (2 - ヒドロキシ - 1, 1 - ジメチル - エチル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  384  $\text{MH}^+$

#### 実施例 8 1 7



3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(1 R) - 1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル] - アミド

MS (ESI) m/z 398 MH<sup>+</sup>

実施例 8 1 8

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(1 R) - 2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル] - アミド

MS (ESI) m/z 432 MH<sup>+</sup>

実施例 8 1 9

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [2-ヒドロキシ-1-(ピリジン-3-イル) - エチル] - アミド

MS (ESI) m/z 433 MH<sup>+</sup>

実施例 8 2 0

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシエチル) - アミド

MS (ESI) m/z 356 MH<sup>+</sup>

実施例 8 2 1

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル) - アミド

MS (ESI) m/z 384 MH<sup>+</sup>

実施例 8 2 2

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (3-ヒドロキシ-3-メチル-ブチル) - アミド

MS (ESI) m/z 398 MH<sup>+</sup>

実施例 8 2 3

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(2 S) - 2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル] - アミド

MS (ESI) m/z 432 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 8 2 4

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(2 R) - 2-ヒドロキシ-2-フェニル-エチル] - アミド

MS (ESI) m/z 432 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 8 2 5

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(2 S) - 2-ヒドロキシプロピル] - アミド

MS (ESI) m/z 370 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 8 2 6

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(2 R) - 2-ヒドロキシプロピル] - アミド

MS (ESI) m/z 370 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 8 2 7

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (3-アミノプロピル) - アミド

MS (ESI) m/z 369 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 8 2 8

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (3-メチルアミノプロピル) - アミド

MS (ESI) m/z 383 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 8 2 9

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (3-エチルアミノプロピル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  397  $MH^+$

実施例 8 3 0

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (3-ジメチルアミノ-プロピル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  397  $MH^+$

実施例 8 3 1

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [3-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル) - プロピル] - アミド

MS (ESI)  $m/z$  437  $MH^+$

実施例 8 3 2

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [3-(モルフォリン-4-イル) - プロピル] - アミド

MS (ESI)  $m/z$  439  $MH^+$

実施例 8 3 3

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [3-(1 H-イミダゾール-1-イル) - プロピル] - アミド

MS (ESI)  $m/z$  420  $MH^+$

実施例 8 3 4

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [2-(1 H-イミダゾール-4-イル) - エチル] - アミド

MS (ESI)  $m/z$  406  $MH^+$

実施例 8 3 5

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (4-アミノ-シクロヘキシル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  409  $MH^+$

実施例 8 3 6

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(3 R) - ピロリジン-3-イル] - アミド

MS (ESI)  $m/z$  381  $MH^+$

実施例 8 3 7

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [(3 S) - ピロリジン-3-イル] - アミド

MS (ESI)  $m/z$  381  $MH^+$

実施例 8 3 8

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (ピペリジン-4-イルメチル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  409  $MH^+$

実施例 8 3 9

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (ピペリジン-4-イル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  395  $MH^+$

実施例 8 4 0

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 カルバモイルメチル-アミド

MS (ESI)  $m/z$  369  $MH^+$

実施例 8 4 1

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 メチルカルバモイルメチル-アミド

MS (ESI)  $m/z$  383  $MH^+$

実施例 8 4 2

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 ジメチルカルバモイルメチル-アミド

MS (ESI)  $m/z$  397  $MH^+$

実施例 8 4 3

3-[ (*E*) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 *H* - イ  
ンダゾール - 5 - カルボン酸 (2 - カルバモイル - エチル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  383  $MH^+$

実施例 8 4 5

3-[ (*E*) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 *H* - イ  
ンダゾール - 5 - カルボン酸 (2 - メチルカルバモイル - エチル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  397  $MH^+$

実施例 8 4 6

3-[ (*E*) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 *H* - イ  
ンダゾール - 5 - カルボン酸 (2 - ジメチルカルバモイル - エチル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  411  $MH^+$

実施例 8 4 7

3-[ (*E*) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 *H* - イ  
ンダゾール - 5 - カルボン酸 (3 - カルバモイル - プロピル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  397  $MH^+$

実施例 8 4 8

3-[ (*E*) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 *H* - イ  
ンダゾール - 5 - カルボン酸 (3 - メチルカルバモイル - プロピル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  411  $MH^+$

実施例 8 4 9

3-[ (*E*) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 *H* - イ  
ンダゾール - 5 - カルボン酸 (3 - ジメチルカルバモイル - プロピル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  425  $MH^+$

実施例 8 5 0

3-[ (*E*) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 *H* - イ  
ンダゾール - 5 - カルボン酸 [(1 *S*) - 1 - メチルカルバモイル - エチル] -

アミド

MS (ESI)  $m/z$  397  $MH^+$

実施例 8 5 1

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (2-オキソ-アゼパン-3-イル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  423  $MH^+$

実施例 8 5 2

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (ピリジン-2-イルメチル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  403  $MH^+$

実施例 8 5 3

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  403  $MH^+$

実施例 8 5 4

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (ピリジン-4-イルメチル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  403  $MH^+$

実施例 8 5 5

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 ベンジルアミド

MS (ESI)  $m/z$  402  $MH^+$

実施例 8 5 6

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [2-(ピリジン-2-イル) エチル] - アミド

MS (ESI)  $m/z$  417  $MH^+$

実施例 8 5 7

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-イ

ンダゾール-5-カルボン酸 [2-(ピリジン-3-イル)エチル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  417  $MH^+$

実施例 8 5 8

3-[*(E)*-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-イ  
ンダゾール-5-カルボン酸 [2-(ピリジン-4-イル)エチル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  417  $MH^+$

実施例 8 5 9

3-[*(E)*-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-イ  
ンダゾール-5-カルボン酸 (ピラジン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  404  $MH^+$

実施例 8 6 0

3-[*(E)*-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-イ  
ンダゾール-5-カルボン酸 [2-(チオフェン-2-イル)-エチル]-アミ  
ド

MS (ESI)  $m/z$  422  $MH^+$

実施例 8 6 1

3-[*(E)*-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-イ  
ンダゾール-5-カルボン酸 (チオフェン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  408  $MH^+$

実施例 8 6 2

3-[*(E)*-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-イ  
ンダゾール-5-カルボン酸 シクロブチルアミド

MS (ESI)  $m/z$  366  $MH^+$

実施例 8 6 3

3-[*(E)*-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-イ  
ンダゾール-5-カルボン酸 シクロペンチルアミド

MS (ESI)  $m/z$  380  $MH^+$

実施例 8 6 4

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 アリルアミド

MS (ESI) m/z 352 MH<sup>+</sup>

実施例 8 6 5

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 プロパー 2-イニルアミド

MS (ESI) m/z 352 MH<sup>+</sup>

実施例 8 6 6

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 シアノメチル-アミド

MS (ESI) m/z 351 MH<sup>+</sup>

実施例 8 6 7

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (チオフェン-3-イルメチル) -アミド

MS (ESI) m/z 408 MH<sup>+</sup>

実施例 8 6 8

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (5-メチル-フラン-2-イルメチル) -アミド

MS (ESI) m/z 406 MH<sup>+</sup>

実施例 8 6 9

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 2-フルオロ-ベンジルアミド

MS (ESI) m/z 420 MH<sup>+</sup>

実施例 8 7 0

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 3-フルオロ-ベンジルアミド

MS (ESI) m/z 420 MH<sup>+</sup>

実施例 8 7 1



3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 4-フルオロ-ベンジルアミド

MS (ESI) m/z 420 MH<sup>+</sup>

実施例 8 7 2

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 2-メトキシ-ベンジルアミド

MS (ESI) m/z 432 MH<sup>+</sup>

実施例 8 7 3

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 3-メトキシ-ベンジルアミド

MS (ESI) m/z 432 MH<sup>+</sup>

実施例 8 7 4

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 4-メトキシ-ベンジルアミド

MS (ESI) m/z 432 MH<sup>+</sup>

実施例 8 7 5

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 3, 4-ジメトキシ-ベンジルアミド

MS (ESI) m/z 462 MH<sup>+</sup>

実施例 8 7 6

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 2, 4-ジメトキシ-ベンジルアミド

MS (ESI) m/z 462 MH<sup>+</sup>

実施例 8 7 7

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 3, 5-ジメトキシ-ベンジルアミド

MS (ESI) m/z 462 MH<sup>+</sup>

実施例 8 7 8

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イルメチル) - アミド

MS (ESI) m/z 446 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 879

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 3, 4, 5-トリメトキシ-ベンジルアミド

MS (ESI) m/z 492 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 880

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 2, 4, 6-トリメトキシ-ベンジルアミド

MS (ESI) m/z 492 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 881

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 2-トリフルオロメチル-ベンジルアミド

MS (ESI) m/z 470 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 882

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 3-トリフルオロメチル-ベンジルアミド

MS (ESI) m/z 470 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 883

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 4-トリフルオロメチル-ベンジルアミド

MS (ESI) m/z 470 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 884

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 3-クロロ-ベンジルアミド

MS (ESI) m/z 436 MH<sup>+</sup>

## 実施例 885

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 4-メタンスルフォニル-ベンジルアミド

MS (ESI) m/z 480 MH<sup>+</sup>

## 実施例 886

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (2-シアノ-エチル) -アミド

MS (ESI) m/z 365 MH<sup>+</sup>

## 実施例 887

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (4-アミノ-2 H-ピラゾール-3-イルメチル) -アミド

MS (ESI) m/z 407 MH<sup>+</sup>

## 実施例 888

3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [1 - (2-ヒドロキシエチル) - シクロプロピル] -アミド

実施例 814 で得られる、3-[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (1-ベンジルオキシエチル-シクロプロピル) -アミド 20 mg をジクロロメタン 1 ml に溶解させ、窒素雰囲気下、0℃にてトリメチルシリルアイオダイド 6.4 μl を加え、同温で 2 時間攪拌した。反応液にメタノールを加え反応を停止させ、溶媒を濃縮し LC-MS にて精製することで標記化合物 1.7 mg を得た。

MS (ESI) m/z 396 MH<sup>+</sup>

## 製造例 889

3-ヨード-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸

実施例 216 の方法に準じて、製造例 321 で得られた、3-ヨード-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボニトリル 14.5 g から、標記化合物 5.

4 g を、肌色粗結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.04 (3H, s), 7.31 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.89 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

#### 製造例 890

3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

製造例 889 で得られた粗製の 3-ヨード-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 3.1 g を、製造例 274 に準じた方法でメタノール中にてエステル化した後、さらに製造例 94 の方法によりトリチル化することにより標記化合物 2.0 g を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.80 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.22 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.10-7.15 (6H, m), 7.28-7.37 (9H, m), 7.42 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz).

#### 実施例 891

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

製造例 890 で得られる 3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 550 mg と、2-ビニルピリジン 160 mg を、製造例 181 と同様な方法で反応させた後、実施例 16 と同様な方法で脱保護し、標記化合物 150 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.87 (3H, s), 3.95 (3H, s), 7.29 (1H, dd,  $J = 4.8, 7.7$  Hz), 7.36 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.60 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J = 15.9$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 7.81 (1H, dt,  $J = 1.9, 7.7$  Hz), 8.08 (1H, d,  $J = 15.9$  Hz), 8.63 (1H, dd,  $J = 1.9, 4.8$  Hz), 13.61 (1H, bs).

#### 実施例 892

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 150 mg を、実施例 144 と同

様な方法で処理し、標記化合物 120 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.96 (3H, s), 7.29 (1H, dd,  $J = 4.8, 7.7$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J = 7.7$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.81 (1H, dt,  $J = 1.7, 7.7$  Hz), 8.09 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 8.63 (1H, bd,  $J = 4.8$  Hz), 12.65-12.80 (1H, bs), 13.55 (1H, bs).

#### 実施例 893

実施例 44 と同様の方法で、製造例 892 で得られた 4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸と種々のアミンとを縮合させた後、LC-MS にて精製することにより、実施例 894~898 の化合物を得た。

#### 実施例 894

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  335  $\text{MH}^+$

#### 実施例 895

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  375  $\text{MH}^+$

#### 実施例 896

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (チオフェン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  391  $\text{MH}^+$

#### 実施例 897

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (1-カルバモイル-2-フェニルエチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  442  $\text{MH}^+$

#### 実施例 898

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  381  $MH^+$

#### 実施例 899

3-[(*E*)-2-(6-ヒドロキシ-ピリジン-2-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

製造例 890 で得られる 3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 550 mg と、2-*tert*-ブトキシ-5-ビニルピリジン 270 mg を、製造例 181 と同様な方法で反応させた後、実施例 16 と同様な方法で脱保護し、標記化合物 120 mg を黄色粉末として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.87 (3H, s), 3.94 (3H, s), 6.50 (1H, bd,  $J = 9.1$  Hz), 6.58 (1H, bd,  $J = 7.0$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J = 16.1$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.46 (1H, dd,  $J = 7.0, 9.1$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J = 9.1$  Hz), 7.83 (1H, d,  $J = 16.1$  Hz).

#### 実施例 900

3-[(*E*)-2-(6-ヒドロキシ-ピリジン-2-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

実施例 899 で得られた 3-[(*E*)-2-(6-ヒドロキシ-ピリジン-2-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 120 mg を、実施例 144 と同様な方法で処理し、標記化合物 95 mg を黄色粉末として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.95 (3H, s), 6.35 (1H, d,  $J = 9.2$  Hz), 6.64 (1H, bd,  $J = 7.1$  Hz), 7.33 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.51 (1H, dd,  $J = 7.1, 9.2$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.84 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz).

#### 実施例 901

実施例 44 と同様な方法で、3-[(*E*)-2-(6-ヒドロキシ-ピリジン-2-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸と

種々のアミンとを縮合させた後、LC-MSにて精製することにより、実施例 902~906の化合物を得た。

実施例 902

3-[(*E*)-2-(6-ヒドロキシピリジン-2-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  351  $MH^+$

実施例 903

3-[(*E*)-2-(6-ヒドロキシピリジン-2-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  391  $MH^+$

実施例 904

3-[(*E*)-2-(6-ヒドロキシピリジン-2-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (チオフェン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  407  $MH^+$

実施例 905

3-[(*E*)-2-(6-ヒドロキシピリジン-2-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (1-カルバモイル-2-フェニルエチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  458  $MH^+$

実施例 906

3-[(*E*)-2-(6-ヒドロキシピリジン-2-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  397  $MH^+$

実施例 907

3-[(*E*)-2-(6-アセチルピリジン-3-イル)-ビニル]-4-メトキシ

シー 1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

製造例 890 で得られる 3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 400 mg と、1-(5-ビニルピリジン-2-イル) エタノン 160 mg を、製造例 181 と同様な方法で反応させた後、実施例 16 と同様な方法で脱保護し、標記化合物 50 mg を橙色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.66 (3H, s), 3.87 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.37 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.69 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.84 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.32 (1H, dd, J = 2.2, 8.2 Hz), 8.98 (1H, d, J = 2.2 Hz), 13.70 (1H, bs).

## 実施例 908

3-[ (E) -2-(6-アセチルピリジン-3-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸

3-[ (E) -2-(6-アセチルピリジン-3-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 50 mg を、実施例 144 と同様な方法で処理し、標記化合物 50 mg を橙色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.66 (3H, s), 3.99 (3H, s), 7.33 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.69 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.84 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.99 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.30 (1H, dd, J = 2.1, 8.1 Hz), 8.98 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.63 (1H, bs).

## 実施例 909

実施例 44 と同様な方法で、3-[ (E) -2-(6-アセチルピリジン-3-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸と種々のアミンとを縮合させた後、LC-MS にて精製することにより、実施例 910~916 の化合物を得た。

## 実施例 910

3-[ (E) -2-(6-アセチルピリジン-3-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド



MS (ESI)  $m/z$  377  $MH^+$

実施例 9 1 1

3-[(*E*)-2-(6-アセチルピリジン-3-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  417  $MH^+$

実施例 9 1 2

3-[(*E*)-2-(6-アセチルピリジン-3-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (チオフェン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  433  $MH^+$

実施例 9 1 3

3-[(*E*)-2-(6-アセチルピリジン-3-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (1-カルバモイル-2-フェニルエチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  484  $MH^+$

実施例 9 1 4

3-[(*E*)-2-(6-アセチルピリジン-3-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (1-ヒドロキシメチル-2-メチル-プロピル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  423  $MH^+$

実施例 9 1 5

3-[(*E*)-2-(6-アセチルピリジン-3-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシ-プロピル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  395  $MH^+$

実施例 9 1 6

3-[(*E*)-2-(6-アセチルピリジン-3-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (2-アセチルアミノエチル)-アミド

ド

MS (ESI)  $m/z$  422  $MH^+$ 

## 実施例 9 1 7

3-[(*E*)-2-(ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル

製造例 8 9 0 で得られる 3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 4 0 0 mg と、5-ビニルベンゾ[1, 3]ジオキソール 1 6 0 mg を、製造例 1 8 1 と同様な方法で反応させた後、実施例 1 6 と同様な方法で脱保護し、標記化合物 1 5 0 mg を無色粉末として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3.97 (3H, s), 4.04 (3H, s), 6.01 (2H, s), 6.83 (1H, d,  $J = 7.9$  Hz), 7.03 (1H, dd,  $J = 1.6, 7.9$  Hz), 7.15 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 7.21 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz), 7.48 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz), 7.58 (1H, d,  $J = 16.6$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J = 8.9$  Hz).

## 実施例 9 1 8

3-[(*E*)-2-(ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

3-[(*E*)-2-(ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 メチルエステル 1 5 0 mg を、実施例 1 4 4 と同様な方法で処理し、標記化合物 1 3 0 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  3.94 (3H, s), 6.06 (2H, s), 6.94 (1H, d,  $J = 8.0$  Hz), 7.09 (1H, dd,  $J = 1.6, 8.0$  Hz), 7.27 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.27 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz), 7.40 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 7.47 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 7.72 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 12.65 (1H, bs), 13.25 (1H, bs).

## 実施例 9 1 9

実施例 4 4 と同様方法で、3-[(*E*)-2-(ベンゾ[1, 3]ジオキソール-5-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸と種々のアミンとを縮合させた後、LC-MSにて精製することにより、実施例 9 2

0～930の化合物を得た。

実施例920

3-[(*E*)-2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-ビニル]-4-  
-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI) *m/z* 378 *MH*<sup>+</sup>

実施例921

3-[(*E*)-2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-ビニル]-4-  
-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-  
-アミド

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.90 (3H, s), 4.74 (2H, d, *J* = 6.0 Hz), 6.01 (2H, s), 6.34 (1H, d, *J* = 3.9 Hz), 6.38 (1H, d, *J* = 3.9 Hz), 6.83 (1H, d, *J* = 8.0 Hz), 7.03 (1H, dd, *J* = 1.6, 8.0 Hz), 7.15 (1H, d, *J* = 1.6 Hz), 7.30 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 7.37 (1H, d, *J* = 16.4 Hz), 7.42 (1H, s), 7.57 (1H, d, *J* = 16.4 Hz), 8.16 (1H, d, *J* = 9.0 Hz), 8.18 (1H, bt, *J* = 6.0 Hz).

MS (ESI) *m/z* 418 *MH*<sup>+</sup>

実施例922

3-[(*E*)-2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-ビニル]-4-  
-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (チオフエン-2-イルメチル)-  
-アミド

MS (ESI) *m/z* 434 *MH*<sup>+</sup>

実施例923

3-[(*E*)-2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-ビニル]-4-  
-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (1-カルバモイル-2-フェニルエチル)-  
-アミド

MS (ESI) *m/z* 485 *MH*<sup>+</sup>

実施例924

3-[(*E*)-2-(ベンゾ[1,3]ジオキサール-5-イル)-ビニル]-4-  
-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (1-ヒドロキシメチル-2-

ーメチループロピル)ーアミド

MS (ESI)  $m/z$  424  $MH^+$

実施例 9 2 5

3- [(*E*)-2-(ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル)ービニル]ー4  
ーメトキシー1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシープロピ  
ル)ーアミド

MS (ESI)  $m/z$  396  $MH^+$

実施例 9 2 6

3- [(*E*)-2-(ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル)ービニル]ー4  
ーメトキシー1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 (2-アセチルアミノエチ  
ル)ーアミド

MS (ESI)  $m/z$  423  $MH^+$

実施例 9 2 7

3- [(*E*)-2-(ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル)ービニル]ー4  
ーメトキシー1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 (ピラジン-2-イルメチ  
ル)ーアミド

MS (ESI)  $m/z$  430  $MH^+$

実施例 9 2 8

3- [(*E*)-2-(ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル)ービニル]ー4  
ーメトキシー1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルメチルーア  
ミド

MS (ESI)  $m/z$  392  $MH^+$

実施例 9 2 9

3- [(*E*)-2-(ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル)ービニル]ー4  
ーメトキシー1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 ベンジルアミド

MS (ESI)  $m/z$  428  $MH^+$

実施例 9 3 0

3- [(*E*)-2-(ベンゾ [1, 3] ジオキソール-5-イル)ービニル]ー4

ーメトキシー 1 *H*-インダゾールー 5-カルボン酸 (ピリジンー 3-イルメチル) -アミド

MS (ESI)  $m/z$  429  $MH^+$

#### 実施例 9 3 1

4-メトキシー 3- [ ( *E* ) - 2- (ピラジンー 2-イル) -ビニル] - 1 *H*-インダゾールー 5-カルボン酸 エチルエステル

製造例 2 7 6 で得られる 3-ヨードー 4-メトキシー 1-トリチルー 1 *H*-インダゾールー 5-カルボン酸 エチルエステル 1. 12 g と、 2-ビニルピラジン 160 mg を、製造例 1 8 1 と同様な方法で反応させた後、実施例 1 6 と同様な方法で脱保護し、標記化合物 4 4 0 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.46 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.08 (3H, s), 4.45 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 7.26 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.77 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.30 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 8.45 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.61 (1H, dd,  $J = 1.6, 2.4$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J = 1.6$  Hz).

#### 実施例 9 3 2

4-メトキシー 3- [ ( *E* ) - 2- (ピラジンー 2-イル) -ビニル] - 1 *H*-インダゾールー 5-カルボン酸

4-メトキシー 3- [ ( *E* ) - 2- (ピラジンー 2-イル) -ビニル] - 1 *H*-インダゾールー 5-カルボン酸 エチルエステル 4 4 0 mg を、実施例 1 4 4 と同様な方法で処理し、標記化合物 3 4 0 mg を黄色粉末として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  3.97 (3H, s), 7.35 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.68 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 7.76 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.20 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 8.53 (1H, d,  $J = 2.4$  Hz), 8.69 (1H, dd,  $J = 1.2, 2.4$  Hz), 8.85 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 12.70-12.90 (1H, bs), 13.67 (1H, bs).

#### 実施例 9 3 3

実施例 4 4 と同様な方法で、 4-メトキシー 3- [ ( *E* ) - 2- (ピラジンー 2-イル) -ビニル] - 1 *H*-インダゾールー 5-カルボン酸と種々のアミンとを縮合させた後、LC-MSにて精製することにより、実施例 9 3 4 ~ 9 4 0 の化合物

を得た。

実施例 9 3 4

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピラジン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (ピラジン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  388  $MH^+$

実施例 9 3 5

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピラジン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-3-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  376  $MH^+$

実施例 9 3 6

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピラジン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルメチル-アミド

MS (ESI)  $m/z$  350  $MH^+$

実施例 9 3 7

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピラジン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (チオフェン-3-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  392  $MH^+$

実施例 9 3 8

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピラジン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  336  $MH^+$

実施例 9 3 9

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピラジン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 ベンジルアミド

MS (ESI)  $m/z$  386  $MH^+$

実施例 9 4 0

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(ピラジン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  387  $MH^+$

#### 実施例 9 4 1

3-[(*E*)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

製造例 2 7 6 で得られる 3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 5 5 0 mg と、3-フルオロ-4-メトキシスチレン 3 0 0 mg を、製造例 1 8 1 と同様な方法で反応させた後、実施例 1 6 と同様な方法で脱保護し、標記化合物 1 7 0 mg を無色粉末として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.46 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.93 (3H, s), 4.04 (3H, s), 4.44 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 6.97 (1H, t,  $J = 8.6$  Hz), 7.21 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.25-7.30 (1H, m), 7.36 (1H, dd,  $J = 2.2, 12.6$  Hz), 7.52 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

#### 実施例 9 4 2

3-[(*E*)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

3-[(*E*)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 1 7 0 mg を、実施例 1 4 4 と同様な方法で処理し、標記化合物 1 5 0 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  3.88 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.20 (1H, t,  $J = 8.8$  Hz), 7.29 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.42 (1H, bd,  $J = 8.8$  Hz), 7.46 (1H, d,  $J = 16.1$  Hz), 7.50 (1H, d,  $J = 16.1$  Hz), 7.55 (1H, dd,  $J = 2.2, 12.8$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 12.60 (1H, bs), 13.42 (1H, s).

#### 実施例 9 4 3

実施例 4 4 と同様な方法で、3-[(*E*)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸と種々のアミンとを縮合させた後、LC-MSにて精製することにより、実施例 9 4 4 ~ 9 5 3 の化合物を得た。

## 実施例 9 4 4

3-[(*E*)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メ  
トキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (ピラジン-2-イルメチル)ア  
ミド

MS (ESI)  $m/z$  434  $MH^+$

## 実施例 9 4 5

3-[(*E*)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メ  
トキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)アミ  
ド

MS (ESI)  $m/z$  422  $MH^+$

## 実施例 9 4 6

3-[(*E*)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メ  
トキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルメチルアミド

MS (ESI)  $m/z$  396  $MH^+$

## 実施例 9 4 7

3-[(*E*)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メ  
トキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (チオフェン-2-イルメチル)  
アミド

MS (ESI)  $m/z$  438  $MH^+$

## 実施例 9 4 8

3-[(*E*)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メ  
トキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  382  $MH^+$

## 実施例 9 4 9

3-[(*E*)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メ  
トキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 ベンジルアミド

MS (ESI)  $m/z$  432  $MH^+$

## 実施例 9 5 0



3-[(*E*)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル) アミド

MS (ESI)  $m/z$  433  $MH^+$

実施例 9 5 1

3-[(*E*)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (ピリジン-2-イルメチル) アミド

MS (ESI)  $m/z$  433  $MH^+$

実施例 9 5 2

3-[(*E*)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (チオフェン-3-イルメチル) アミド

MS (ESI)  $m/z$  438  $MH^+$

実施例 9 5 3

3-[(*E*)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (オキサゾール-2-イルメチル) アミド

MS (ESI)  $m/z$  423  $MH^+$

実施例 9 5 4

3-[(*E*)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

製造例 2 7 6 で得られる 3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 5 5 0 mg と、4-フルオロ-3-メトキシスチレン 3 0 0 mg を、製造例 1 8 1 と同様な方法で反応させた後、実施例 1 6 と同様な方法で脱保護し、標記化合物 1 6 0 mg を無色粉末として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.45 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.94 (3H, s), 4.06 (3H, s), 4.45 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 7.06-7.17 (2H, m), 7.19 (1H, dd,  $J = 1.6$ , 8.0

Hz), 7.23 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.57 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.91 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

#### 実施例 9 5 5

3-[(*E*)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

3-[(*E*)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 160 mg を、実施例 1 4 4 と同様な方法で処理し、標記化合物 140 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.93 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.22-7.28 (2H, m), 7.30 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.42 (1H, dd,  $J = 1.6, 7.6$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 16.3$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J = 16.3$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 12.60-12.80 (1H, bs), 13.46 (1H, bs).

#### 実施例 9 5 6

実施例 4 4 と同様の方法で、3-[(*E*)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸と種々のアミンとを縮合させた後、LC-MSにて精製することにより、実施例 9 5 7~9 6 6 の化合物を得た。

#### 実施例 9 5 7

3-[(*E*)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (ピラジン-2-イルメチル) アミド

MS (ESI)  $m/z$  434  $\text{MH}^+$

#### 実施例 9 5 8

3-[(*E*)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル) アミド

MS (ESI)  $m/z$  422  $\text{MH}^+$

#### 実施例 9 5 9

3-[(*E*)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メ  
トキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルメチルアミド

MS (ESI)  $m/z$  396  $MH^+$

実施例 960

3-[(*E*)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メ  
トキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (チオフェン-2-イルメチル)

アミド

MS (ESI)  $m/z$  438  $MH^+$

実施例 961

3-[(*E*)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メ  
トキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  382  $MH^+$

実施例 962

3-[(*E*)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メ  
トキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 ベンジルアミド

MS (ESI)  $m/z$  432  $MH^+$

実施例 963

3-[(*E*)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メ  
トキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル) ア  
ミド

MS (ESI)  $m/z$  433  $MH^+$

実施例 964

3-[(*E*)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メ  
トキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (ピリジン-2-イルメチル) ア  
ミド

MS (ESI)  $m/z$  433  $MH^+$

実施例 965

3-[(*E*)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メ

トキシ-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 (チオフェン-3-イルメチル)  
アミド

MS (ESI)  $m/z$  438  $MH^+$

#### 実施例 966

3-[(*E*)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メ  
トキシ-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 (オキサゾール-2-イルメチ  
ル) アミド

MS (ESI)  $m/z$  423  $MH^+$

#### 実施例 967

3-[(*E*)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-  
1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

製造例 276 で得られる 3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1 *H*-イン  
ダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 410 mg と、3,4-ジフルオロス  
チレン 300 mg を、製造例 181 と同様な方法で反応させた後、実施例 16 と同  
様な方法で脱保護し、標記化合物 110 mg を無色粉末として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.45 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.05 (3H, s), 4.46 (2H,  
q,  $J = 7.2$  Hz), 7.17 (1H, dt,  $J = 8.1, 9.8$  Hz), 7.23 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz), 7.26-7.31  
(1H, m), 7.40 (1H, ddd,  $J = 2.1, 8.1, 11.4$  Hz), 7.56 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz),  
7.58 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J = 9.0$  Hz).

#### 実施例 968

3-[(*E*)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-  
1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸

3-[(*E*)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-  
1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 110 mg を、実施例 1  
44 と同様な方法で処理し、標記化合物 100 mg を無色粉末として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  3.97 (3H, s), 7.31 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.46  
(1H, dt,  $J = 8.4, 10.4$  Hz), 7.49-7.55 (1H, m), 7.54 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.57  
(1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.77 (1H, ddd,  $J = 1.9, 8.4,$

12.1 Hz), 12.75 (1H, bs), 13.51 (1H, bs).

#### 実施例 969

実施例 44 と同様の方法で、3-[(E)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸と種々のアミンとを縮合させた後、LC-MSにて精製することにより、実施例 970~979 の化合物を得た。

#### 実施例 970

3-[(E)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (ピラジン-2-イルメチル) アミド

MS (ESI)  $m/z$  422  $MH^+$

#### 実施例 971

3-[(E)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル) アミド

MS (ESI)  $m/z$  410  $MH^+$

#### 実施例 972

3-[(E)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルメチルアミド

MS (ESI)  $m/z$  384  $MH^+$

#### 実施例 973

3-[(E)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (チオフェン-2-イルメチル) アミド

MS (ESI)  $m/z$  426  $MH^+$

#### 実施例 974

3-[(E)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  370  $MH^+$

#### 実施例 975

3-[(E)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-

1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 ベンジルアミドMS (ESI)  $m/z$  420  $MH^+$ 

## 実施例 9 7 6

3-[(*E*)-2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル) アミドMS (ESI)  $m/z$  421  $MH^+$ 

## 実施例 9 7 7

3-[(*E*)-2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 (ピリジン-2-イルメチル) アミドMS (ESI)  $m/z$  421  $MH^+$ 

## 実施例 9 7 8

3-[(*E*)-2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 (チオフェン-3-イルメチル) アミドMS (ESI)  $m/z$  426  $MH^+$ 

## 実施例 9 7 9

3-[(*E*)-2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 (オキサゾール-2-イルメチル) アミドMS (ESI)  $m/z$  411  $MH^+$ 

## 実施例 9 8 0

3-[(*E*)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

製造例 2 7 6 で得られる 3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 4 1 0 mg と、2, 4-ジフルオロステレン 3 0 0 mg を、製造例 1 8 1 と同様な方法で反応させた後、実施例 1 6 と同様な方法で脱保護し、標記化合物 5 0 mg を無色粉末として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.46 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.05 (3H, s), 4.43 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 6.87 (1H, ddd,  $J = 2.6, 8.4, 11.2$  Hz), 6.93 (1H, dt,  $J = 2.7, 8.4$  Hz), 7.24 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.62 (1H, dt,  $J = 6.4, 8.4$  Hz), 7.70 (1H,

d,  $J = 16.4$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

#### 実施例 981

3-[(*E*)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

3-[(*E*)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 50 mg を、実施例 144 と同様な方法で処理し、標記化合物 40 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.95 (3H, s), 7.17 (1H, dt,  $J = 2.4, 8.8$  Hz), 7.30-7.38 (1H, m), 7.32 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.61 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.88 (1H, dt,  $J = 6.8, 8.8$  Hz), 12.68-12.82 (1H, bs), 13.52 (1H, bs).

#### 実施例 982

実施例 44 と同様な方法で、3-[(*E*)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸と種々のアミンとを縮合させた後、LC-MSにて精製することにより、実施例 983~992 の化合物を得た。

#### 実施例 983

3-[(*E*)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (ピラジン-2-イルメチル)アミド

MS (ESI)  $m/z$  422  $\text{MH}^+$

#### 実施例 984

3-[(*E*)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)アミド

MS (ESI)  $m/z$  410  $\text{MH}^+$

#### 実施例 985

3-[(*E*)-2-(2,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルメチルアミド

MS (ESI)  $m/z$  384  $\text{MH}^+$

## 実施例 9 8 6

3 - [ (E) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ -  
1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 (チオフェン - 2 - イルメチル) アミド

MS (ESI) m/z 426 MH<sup>+</sup>

## 実施例 9 8 7

3 - [ (E) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ -  
1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI) m/z 370 MH<sup>+</sup>

## 実施例 9 8 8

3 - [ (E) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ -  
1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 ベンジルアミド

MS (ESI) m/z 420 MH<sup>+</sup>

## 実施例 9 8 9

3 - [ (E) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ -  
1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 (ピリジン - 3 - イルメチル) アミド

MS (ESI) m/z 421 MH<sup>+</sup>

## 実施例 9 9 0

3 - [ (E) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ -  
1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 (ピリジン - 2 - イルメチル) アミド

MS (ESI) m/z 421 MH<sup>+</sup>

## 実施例 9 9 1

3 - [ (E) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ -  
1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 (チオフェン - 3 - イルメチル) アミド

MS (ESI) m/z 426 MH<sup>+</sup>

## 実施例 9 9 2

3 - [ (E) - 2 - (2, 4 - ジフルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ -  
1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 (オキサゾール - 2 - イルメチル) アミド

MS (ESI) m/z 411 MH<sup>+</sup>



## 製造例 993

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-5-ニトロ-1-トリチル-1*H*-インダゾール

製造例 747 で得られた 6-フルオロ-3-ヨード-5-ニトロ-1-トリチル-1*H*-インダゾール 505 mg と 3-メトキシ-4-フルオロスチレン 304 mg を製造例 181 と同様な方法で反応させることにより標記化合物 145 mg を黄色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.93 (3H, s), 6.16 (1H, d, J = 12.4 Hz), 7.21-7.30 (6H, m), 7.30-7.45 (11H, m), 7.46 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.0, 8.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 16.4 Hz), 9.12 (1H, d, J = 7.6 Hz).

## 製造例 994

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イルアミン

製造例 993 で得られた 6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-5-ニトロ-1-トリチル-1*H*-インダゾール 145 mg を製造例 182 と同様な方法で還元し、標記化合物 130 mg を淡褐色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.93 (3H, s), 6.16 (1H, d, J = 11.9 Hz), 7.00-7.26 (2H, m), 7.14 (1H, dd, J = 2.0, 8.1 Hz), 7.20-7.35 (18H, m).

## 実施例 995

実施例 183 と同様な方法で、6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イルアミンと種々のカルボン酸から、実施例 996 ~ 1004 の化合物を得た。

## 実施例 996

シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル} アミド

MS (ESI) m/z 370 MH<sup>+</sup>

## 実施例 997

1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル} アミド

MS (ESI)  $m/z$  386  $MH^+$

実施例 998

1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル} アミド

MS (ESI)  $m/z$  455  $MH^+$

実施例 999

テトラヒドロフラン-3-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル} アミド

MS (ESI)  $m/z$  400  $MH^+$

実施例 1000

1-メチルアミノシクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル} アミド

MS (ESI)  $m/z$  399  $MH^+$

実施例 1001

*N*-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-2-(チオフェン-2-イル)アセタミド

MS (ESI)  $m/z$  426  $MH^+$

実施例 1002

フラン-2-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル} アミド

MS (ESI)  $m/z$  396  $MH^+$

## 実施例 1003

2-シクロプロピル-N- {6-フルオロ-3- [(E)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル} アセタミド

MS (ESI)  $m/z$  384  $MH^+$

## 実施例 1004

(2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸 {6-フルオロ-3- [(E)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル} アミド

MS (ESI)  $m/z$  415  $MH^+$

## 製造例 1005

6-フルオロ-3- [(E)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-5-ニトロ-1-トリチル-1H-インダゾール

製造例 747 で得られた 6-フルオロ-3-ヨード-5-ニトロ-1-トリチル-1H-インダゾール 505 mg と、4-メトキシ-3-フルオロスチレン 304 mg を製造例 181 と同様な方法で反応させることにより、標記化合物 160 mg を黄色粉末として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  3.87 (3H, s), 6.11 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 7.18 (1H, t,  $J = 8.8$  Hz), 7.18-7.27 (6H, m), 7.31-7.44 (11H, m), 7.60 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.75 (1H, d,  $J = 2.0, 13.2$  Hz), 9.15 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz).

## 製造例 1006

6-フルオロ-3- [(E)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イルアミン

製造例 1005 で得られた 6-フルオロ-3- [(E)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-5-ニトロ-1-トリチル-1H-インダゾール 160 mg を製造例 182 と同様な方法で還元し、標記化合物 140 mg を淡褐色油状物として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  3.89 (3H, s), 6.15 (1H, d,  $J = 12.6$  Hz), 6.92 (1H, t,  $J = 8.8$  Hz), 7.15-7.38 (20H, m).

## 実施例 1007

実施例 183 と同様の方法で、6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イルアミンと種々のカルボン酸から、実施例 1008~10116 の化合物を得た。

## 実施例 1008

シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル} アミド

MS (ESI)  $m/z$  370  $MH^+$

## 実施例 1009

1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル} アミド

MS (ESI)  $m/z$  386  $MH^+$

## 実施例 1010

1-アセチルピペリジン-4-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル} アミド

MS (ESI)  $m/z$  455  $MH^+$

## 実施例 1011

テトラヒドロフラン-3-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル} アミド

MS (ESI)  $m/z$  400  $MH^+$

## 実施例 1012

1-メチルアミノシクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル} アミド

MS (ESI)  $m/z$  399  $MH^+$

実施例 1013

*N*-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-2-(チオフェン-2-イル)アセタミド

MS (ESI)  $m/z$  426  $MH^+$

実施例 1014

フラン-2-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}アミド

MS (ESI)  $m/z$  396  $MH^+$

実施例 1015

2-シクロプロピル-*N*-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}アセタミド

MS (ESI)  $m/z$  384  $MH^+$

実施例 1016

(2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}アミド

MS (ESI)  $m/z$  415  $MH^+$

実施例 1017

TRANSTEM™で標識したポリスチレン樹脂 (SynPhase Polystyrene D-Series, Trityl™) を96個用意し、塩化アセチル20mlの塩化メチレン溶液130ml中で3時間静置した。溶液を除去し、塩化メチレンで3回洗浄し、減圧下で乾燥し、樹脂を製造例890の中間体として製造した3-ヨード-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸メチルエステル4.7g、ジイソプロピルエチルアミン2.2mlを溶解した*N*-メチルピロリドン溶液100ml中80℃で4時間加熱した。溶液を除去し、樹脂を*N*-メチルピロリドン、エタノール、水、メタノール、テトラヒドロフランで順次

洗浄し、減圧下で乾燥した。

得られた樹脂を標識に従い各10個ずつ数群に分配し、それぞれを予め調製した数種の0.5Mスチレン化合物の*N*-メチルピロリドン-トリエチルアミン混合溶液(7.5:2.5)10mlにそれぞれ加えた。各反応液に0.5M2-(*tert*-ブチルホスフィノ)ピフェニル150mg、酢酸パラジウム(II)110mgを加え、100℃で8時間加熱した。溶液を除去し、樹脂を上述の操作に準じ洗浄し、減圧下で乾燥した。

得られた樹脂を、エタノール(2ml)ジオキサン(0.7ml)5規定水酸化ナトリウム水溶液(2ml)の混合溶媒中12時間加熱還流した後、上述の操作に準じ洗浄し、減圧下で乾燥した。

さらに樹脂を標識に従い数群に分配し、それぞれに予め調製した異なる0.5Mアミンの*N*-メチルピロリドン溶液15mlを加えた。各容器に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物1.15g、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(=WSC)1.2ml、ジイソプロピルエチルアミン2.0mlを順次加え、1時間のソニケーション後、室温で一昼夜静置した。溶液を除去し、溶液を除去し樹脂を上述の操作に準じ洗浄し、減圧下で乾燥した。樹脂を標識に従い、96穴ピンプレートに配列した。

樹脂を、96穴ウェルプレートに予め調製したトリフルオロ酢酸0.5ml、トリイソプロピルシラン0.1ml、ジクロロメタン0.5mlの混合溶液に浸し、10分間のソニケーション後30分静置した。この操作を2回繰り返し、さらに樹脂を、*N,N*-ジメチルホルムアミド1mlで洗浄した。ついで、酸処理したウェル中に窒素を吹き付け、得られた各残渣を、洗浄操作で得られた*N,N*-ジメチルホルムアミド溶液に溶解し、LC-MSにより精製分離し、実施例1018~1029の化合物を得た。

#### 実施例1018

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(4-メトキシフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (ピラジン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  416  $MH^+$

## 実施例 1019

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(4-メトキシフェニル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI) *m/z* 404 *MH*<sup>+</sup>

## 実施例 1020

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(4-メトキシフェニル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 (チオフェン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI) *m/z* 420 *MH*<sup>+</sup>

## 実施例 1021

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(4-メトキシフェニル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 ベンジルアミド

MS (ESI) *m/z* 414 *MH*<sup>+</sup>

## 実施例 1022

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(4-メトキシフェニル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル)-アミド

MS (ESI) *m/z* 415 *MH*<sup>+</sup>

## 実施例 1023

3-[(*E*)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-  
1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (ピラジン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI) *m/z* 446 *MH*<sup>+</sup>

## 実施例 1024

3-[(*E*)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-  
1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-3-イルメチル)-アミド

MS (ESI) *m/z* 434 *MH*<sup>+</sup>

## 実施例 1025

3-[(*E*)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-  
1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルメチル-アミド

MS (ESI) *m/z* 408 *MH*<sup>+</sup>

## 実施例 1026

3-[(E)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (チオフェン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  450  $MH^+$

## 実施例 1027

3-[(E)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  394  $MH^+$

## 実施例 1028

3-[(E)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 ベンジルアミド

MS (ESI)  $m/z$  444  $MH^+$

## 実施例 1029

3-[(E)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  445  $MH^+$

## 実施例 1030

製造例 182 で得られた 6-フルオロ-3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イルアミンと種々のカルボン酸を、実施例 183 と同様な方法で処理することにより、実施例 1031 ~ 1053 の化合物を得た。

## 実施例 1031

3-オキソ-シクロペンタンカルボン酸 [6-フルオロ-3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  382  $MH^+$

## 実施例 1032

1-(4-メトキシフェニル)-シクロペンタンカルボン酸 [6-フルオロ-



3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  474  $MH^+$

実施例 1033

2, 2-ジメチル-5-オキソ-テトラヒドロフラン-3-カルボン酸 16-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  412  $MH^+$

実施例 1034

(4*S*)-2-オキソ-チアゾリジン-4-カルボン酸 16-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  401  $MH^+$

実施例 1035

5-オキソ-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 16-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  384  $MH^+$

実施例 1036

(2*S*)-ピロリジン-2-カルボン酸 16-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  369  $MH^+$

実施例 1037

(2*R*)-ピロリジン-2-カルボン酸 16-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  369  $MH^+$

実施例 1038

(4*S*)-チアゾリジン-4-カルボン酸 16-フルオロ-3-[(*E*)-2-

(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  387  $MH^+$

実施例 1039

1-アミノ-シクロペンタンカルボン酸 [6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  383  $MH^+$

実施例 1040

テトラヒドロフラン-2-カルボン酸 [6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  370  $MH^+$

実施例 1041

テトラヒドロフラン-3-カルボン酸 [6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  370  $MH^+$

実施例 1042

(2*R*)-2-アミノ-*N*-[6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル]-2-(チオフエン-2-イル)-アセトアミド

MS (ESI)  $m/z$  411  $MH^+$

実施例 1043

5-オキソ-1-(チオフエン-2-イルメチル)-ピロリジン-3-カルボン酸 [6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  479  $MH^+$

実施例 1044

1-(フラン-2-イルメチル)-5-オキソ-ピロリジン-3-カルボン酸 [6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  463  $MH^+$

実施例 1045

ピペリジン-3-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  383  $MH^+$

実施例 1046

ピペリジン-4-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  383  $MH^+$

実施例 1047

ピペリジン-2-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  383  $MH^+$

実施例 1048

1-アセチル-ピペリジン-4-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  425  $MH^+$

実施例 1049

1-アミノ-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  355  $MH^+$

実施例 1050

2-オキソ-イミダゾリジン-4-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  384  $MH^+$

実施例 1051

*N*-[6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル]-2-(モルフォリン-4-イル)-アセトアミド

MS (ESI)  $m/z$  399  $MH^+$

#### 実施例 1052

(2*S*)-1-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸 [6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  383  $MH^+$

#### 実施例 1053

2-アミノ-*N*-[6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル]-2-(ピリジン-3-イル)-アセトアミド

MS (ESI)  $m/z$  406  $MH^+$

#### 実施例 1054

1-エチル-3-[6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル]-ウレア

製造例 182 で得られた 6-フルオロ-3-[2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イルアミン 10 mg と、エチルイソシアネート 3  $\mu$ l をクロロホルム 5 ml に溶解し、2 時間加熱還流した。反応液を室温に戻し、トリフルオロ酢酸 0.5 ml を加え室温で 30 分攪拌した後、反応混合物を LC-MS で精製分離して、標記化合物 0.67 mg を淡黄色粉末として得た。

MS (ESI)  $m/z$  343  $MH^+$

#### 実施例 1055

製造例 182 で得られた 6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イルアミンと、種々のイソシアネートを実施例 1054 と同様な方法で処理することにより、実施例 10

56～1060の化合物を得た。

実施例1056

1-[6-フルオロ-3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-  
1H-インダゾール-5-イル]-3-プロピル-ウレア

MS (ESI) m/z 357 MH<sup>+</sup>

実施例1057

1-[6-フルオロ-3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-  
1H-インダゾール-5-イル]-3-イソプロピル-ウレア

MS (ESI) m/z 357 MH<sup>+</sup>

実施例1058

1-tert-ブチル-3-[6-フルオロ-3-[(E)-2-(4-フルオロ  
フェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル]-ウレア

MS (ESI) m/z 371 MH<sup>+</sup>

実施例1059

1-シクロヘキシル-3-[6-フルオロ-3-[(E)-2-(4-フルオロ  
フェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル]-ウレア

MS (ESI) m/z 397 MH<sup>+</sup>

実施例1060

1-[6-フルオロ-3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-  
1H-インダゾール-5-イル]-3-フェニル-ウレア

MS (ESI) m/z 391 MH<sup>+</sup>

実施例1061

製造例323で得られた3-ビニル-4-メトキシ-1-トリチル-1H-イン  
ダゾール-5-カルボニトリルと各種アリールハライドとを、製造例324に準じ  
てHeck反応に付し、実施例16に準じて脱保護した後、LC-MSで分離精製  
し、実施例1062～1065の化合物を得た。

実施例1062

4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-ビニル]

ル] - 1 *H*-インダゾール-5-カルボニトリル

MS (ESI)  $m/z$  344  $MH^+$

#### 実施例 1063

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-カルボニトリル

MS (ESI)  $m/z$  344  $MH^+$

#### 実施例 1064

3-[(*E*)-2-(5-ヒドロキシメチル-ピリジン-3-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1 *H*-インダゾール-5-カルボニトリル

MS (ESI)  $m/z$  307  $MH^+$

#### 実施例 1065

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-カルボニトリル

MS (ESI)  $m/z$  344  $MH^+$

#### 製造例 1066

4-メトキシ-1-トリチル-3-ビニル-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

製造例 123 に準じ、製造例 276 で得られた 3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 2.80 g から、標記化合物 1.87 g を黄土色結晶として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.37 (3H, t,  $J = 6.8$  Hz), 4.00 (3H, s), 4.35 (3H, q,  $J = 6.8$  Hz), 5.36 (1H, d,  $J = 16.0$  Hz), 6.07 - 6.14 (2H, m), 7.18 - 7.23 (17H, m)

#### 製造例 1067

4-メトキシ-1-トリチル-3-ビニル-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸

製造例 350 に準じ、4-メトキシ-1-トリチル-3-ビニル-1 *H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 1.87 g から、標記化合物 1.07 g

を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  3.89 (3H, s), 5.37 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 5.91 (1H, d,  $J = 17.6$  Hz), 6.07 (1H, d, 8.8 Hz), 7.08 - 7.15 (7H, m), 7.26 - 7.35 (10H, m)

#### 製造例 1068

4-メトキシ-1-トリチル-3-ビニル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

製造例 127 に準じ、4-メトキシ-1-トリチル-3-ビニル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 400 mg とシクロプロピルアミンから、標記化合物 464 mg を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  0.48 - 0.52 (2H, m), 0.63 - 0.66 (2H, m), 2.79 - 2.82 (1H, m), 3.84 (3H, s), 5.37 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 5.92 (1H, d,  $J = 17.6$  Hz), 6.07 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.08 - 7.16 (6H, m), 7.28 - 7.36 (10H, m), 8.26 (1H, d,  $J = 4.8$  Hz)

#### 製造例 1069

4-メトキシ-1-トリチル-3-ビニル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*) - (2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル)] - アミド

製造例 127 に準じ、製造例 1067 で得られた 4-メトキシ-1-トリチル-3-ビニル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 310 mg と、(2*S*) - 2-アミノ-2-フェニル-エタノールから、標記化合物 270 mg を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  3.60 - 3.63 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.92 (1H, t,  $J = 6.8$  Hz), 5.10 (1H, br s), 5.37 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 5.92 (1H, d,  $J = 17.6$  Hz), 6.08 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.08 - 7.36 (22H, m), 8.65 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz)

#### 製造例 1070

4-メトキシ-1-トリチル-3-ビニル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル) - アミド

製造例 127 に準じ、製造例 1067 で得られた 4-メトキシ-1-トリチル-

3-ビニル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 542 mg とフラン-2-イ  
ルメチルアミンから、標記化合物 329 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 3.84 (3H, s), 4.65 (2H, d, J = 5.2 Hz), 5.37  
(1H, d, J = 11.2 Hz), 6.07 (1H, d, 17.6 Hz), 6.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 6.30 (1H,  
d, J = 16.8 Hz), 7.06 – 7.27 (18H, m), 7.63 (1H, d, J = 9.6 Hz), 8.05 (1H, br s)

#### 製造例 1071

3-ブロモ-7-フルオロ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

製造例 7 に準じ、製造例 122 で得られた 3-ブロモ-7-フルオロ-1-トリ  
チル-1*H*-インダゾール-5-カルボニトリル 10.00 g から、標記化合物 3.  
80 g を黄土色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 7.25 – 7.39 (1H, br s), 7.75 (1H, d, J =  
11.6 Hz), 8.03 (1H, s)

#### 製造例 1072

7-フルオロ-1-トリチル-3-ビニル-1*H*-インダゾール-5-カルボン  
酸

3-ブロモ-7-フルオロ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 3.80 g か  
ら、製造例 274 に準じてエステル体を得、次いで製造例 22 に準じてトリチル化  
した後、製造例 123 に準じてビニル基を導入した。さらに、製造例 350 に準じ、  
エステルを加水分解することにより、標記化合物 410 mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 5.53 (1H, d, J = 11.2 Hz), 6.19 (1H, d, J = 17.6  
Hz), 7.10 – 7.38 (16H, m), 7.45 (1H, d, J = 11.2 Hz), 8.53 (1H, s)

#### 製造例 1073

7-フルオロ-1-トリチル-3-ビニル-1*H*-インダゾール-5-カルボン  
酸 シクロプロピルアミド

製造例 127 に準じ、7-フルオロ-1-トリチル-3-ビニル-1*H*-インダ  
ゾール-5-カルボン酸 120 mg とシクロプロピルアミンから、標記化合物 73  
mg を白色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.58 – 0.62 (2H, m), 0.84 – 0.91 (2H, m), 2.81



-2.94 (1H, m), 5.51 (1H, d,  $J = 11.2$  Hz), 6.04 (1H, d,  $J = 18.0$  Hz), 6.21 (1H, br s), 6.93 (1H, dd,  $J = 18.0, 18.0$  Hz), 7.10 - 7.16 (6H, m), 7.22 - 7.32 (10H, m), 8.09 (1H, s)

#### 実施例 1074

製造例 1068 ~ 1070、1073 で得られたビニル体と、各種アリールハライドとを製造例 324 に準じて Heck 反応に付し、実施例 16 に準じて脱保護した後、LC-MS で分離精製し、実施例 1075 ~ 1125 の化合物を得た。

#### 実施例 1075

3 - [ (E) - 2 - (2 - ヒドロキシメチル - フェニル) - ビニル ] - 4 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  364  $MH^+$

#### 実施例 1076

3 - [ (E) - 2 - (3 - ヒドロキシメチル - フェニル) - ビニル ] - 4 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  364  $MH^+$

#### 実施例 1077

7 - フルオロ - 3 - [ (E) - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - ビニル ] - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 [ (1 S) - (2 - ヒドロキシ - 1 - フェニル - エチル) ] - アミド

MS (ESI)  $m/z$  470  $MH^+$

#### 実施例 1078

4 - メトキシ - 3 - [ (E) - 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - ビニル ] - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  364  $MH^+$

#### 実施例 1079

4 - メトキシ - 3 - [ (E) - 2 - (3 - メトキシ - フェニル) - ビニル ] - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  364  $MH^+$

## 実施例 1080

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(4-メトキシフェニル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  364  $MH^+$

## 実施例 1081

3-[(*E*)-2-(4-ヒドロキシメチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-  
1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  364  $MH^+$

## 実施例 1082

3-[(*E*)-2-[4-(2-ヒドロキシエチル)フェニル]-ビニル]-4-  
メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  378  $MH^+$

## 実施例 1083

3-[(*E*)-2-(4-シアノメチルフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-  
1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  373  $MH^+$

## 実施例 1084

3-[(*E*)-2-(4-アセチルアミノフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-  
1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-(2-ヒドロキシ-1-フェ  
ニル-エチル)]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  471  $MH^+$

## 実施例 1085

3-[(*E*)-2-(4-ジメチルアミノフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-  
1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-(2-ヒドロキシ-1-フェ  
ニル-エチル)]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  457  $MH^+$

## 実施例 1086

3-[(*E*)-2-(3-ジメチルアミノフェニル)-ビニル]-4-メトキシ

—1*H*—インダゾール—5—カルボン酸 [(1*S*)—(2—ヒドロキシ—1—フェニル—エチル)]—アミド

MS (ESI)  $m/z$  457  $MH^+$

実施例 1087

4—メトキシ—3—[(*E*)—2—(2—メトキシ—フェニル)—ビニル]—1*H*—インダゾール—5—カルボン酸 [(1*S*)—(2—ヒドロキシ—1—フェニル—エチル)]—アミド

MS (ESI)  $m/z$  444  $MH^+$

実施例 1088

4—メトキシ—3—[(*E*)—2—(3—メトキシ—フェニル)—ビニル]—1*H*—インダゾール—5—カルボン酸 [(1*S*)—(2—ヒドロキシ—1—フェニル—エチル)]—アミド

MS (ESI)  $m/z$  444  $MH^+$

実施例 1089

4—メトキシ—3—[(*E*)—2—(4—メトキシ—フェニル)—ビニル]—1*H*—インダゾール—5—カルボン酸 [(1*S*)—(2—ヒドロキシ—1—フェニル—エチル)]—アミド

MS (ESI)  $m/z$  444  $MH^+$

実施例 1090

3—[(*E*)—2—(3—ヒドロキシメチル—フェニル)—ビニル]—4—メトキシ—1*H*—インダゾール—5—カルボン酸 [(1*S*)—(2—ヒドロキシ—1—フェニル—エチル)]—アミド

MS (ESI)  $m/z$  444  $MH^+$

実施例 1091

4—メトキシ—3—[(*E*)—2—(3—メトキシメチル—フェニル)—ビニル]—1*H*—インダゾール—5—カルボン酸 [(1*S*)—(2—ヒドロキシ—1—フェニル—エチル)]—アミド

MS (ESI)  $m/z$  458  $MH^+$

## 実施例 1092

3-[(E)-2-(3-アミノメチル-フェニル)-ビニル]-4-メトキシ-  
1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-(2-ヒドロキシ-1-フェ  
ニル-エチル)]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  443  $MH^+$

## 実施例 1093

3-[(E)-2-[3-(アセチルアミノ-メチル)-フェニル]-ビニル]-4-  
メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-(2-ヒドロキ  
シ-1-フェニル-エチル)]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  485  $MH^+$

## 実施例 1094

3-[(E)-2-(4-ヒドロキシメチル-フェニル)-ビニル]-4-メトキ  
シ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-(2-ヒドロキシ-1-  
フェニル-エチル)]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  444  $MH^+$

## 実施例 1095

4-メトキシ-3-[(E)-2-(4-メトキシメチル-フェニル)-ビニル]  
-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-(2-ヒドロキシ-1-フ  
ェニル-エチル)]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  458  $MH^+$

## 実施例 1096

3-[(E)-2-(4-アミノメチル-フェニル)-ビニル]-4-メトキシ-  
1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-(2-ヒドロキシ-1-フェ  
ニル-エチル)]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  443  $MH^+$

## 実施例 1097

3-[(E)-2-[4-(アセチルアミノ-メチル)-フェニル]-ビニル]-4-  
メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-(2-ヒドロキ

シー１－フェニル－エチル) ]－アミド

MS (ESI)  $m/z$  485  $MH^+$

実施例 1098

４－メトキシ－３－[ (E)－２－(チオフエン－３－イル)－ビニル]－１H－  
インダゾール－５－カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  340  $MH^+$

実施例 1099

４－メトキシ－３－[ (E)－２－(チオフエン－３－イル)－ビニル]－１H－  
インダゾール－５－カルボン酸 [(1S)－(２－ヒドロキシ－１－フェニル－  
エチル) ]－アミド

MS (ESI)  $m/z$  420  $MH^+$

実施例 1100

４－メトキシ－３－[ (E)－２－(チオフエン－３－イル)－ビニル]－１H－  
インダゾール－５－カルボン酸 (フラン－２－イルメチル)－アミド

MS (ESI)  $m/z$  380  $MH^+$

実施例 1101

４－メトキシ－３－[ (E)－２－(３－メチル－チオフエン－２－イル)－ビニ  
ル]－１H－インダゾール－５－カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  354  $MH^+$

実施例 1102

４－メトキシ－３－[ (E)－２－(３－メチル－チオフエン－２－イル)－ビニ  
ル]－１H－インダゾール－５－カルボン酸 [(1S)－(２－ヒドロキシ－１  
－フェニル－エチル) ]－アミド

MS (ESI)  $m/z$  434  $MH^+$

実施例 1103

４－メトキシ－３－[ (E)－２－(３－メチル－チオフエン－２－イル)－ビニ  
ル]－１H－インダゾール－５－カルボン酸 (フラン－２－イルメチル)－アミ  
ド

MS (ESI)  $m/z$  394  $MH^+$

実施例 1104

3-[(*E*)-2-(5-アセチル-チオフェン-2-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  382  $MH^+$

実施例 1105

3-[(*E*)-2-(5-アセチル-チオフェン-2-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-(2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル)]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  462  $MH^+$

実施例 1106

3-[(*E*)-2-(5-アセチル-チオフェン-2-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  422  $MH^+$

実施例 1107

3-[(*E*)-2-(フラン-3-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  324  $MH^+$

実施例 1108

3-[(*E*)-2-(フラン-3-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-(2-ヒドロキシ-1-フェニル-エチル)]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  404  $MH^+$

実施例 1109

3-[(*E*)-2-(フラン-3-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  364  $MH^+$

## 実施例 1110

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(チアゾール-2-イル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  341  $MH^+$

## 実施例 1111

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(チアゾール-2-イル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  381  $MH^+$

## 実施例 1112

3-[(*E*)-2-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-ビニル]-4-メト  
キシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  353  $MH^+$

## 実施例 1113

3-[(*E*)-2-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-ビニル]-4-メト  
キシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [(1*S*)-(2-ヒドロキシ-1  
-フェニル-エチル)]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  433  $MH^+$

## 実施例 1114

3-[(*E*)-2-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-ビニル]-4-メト  
キシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)-アミ  
ド

MS (ESI)  $m/z$  393  $MH^+$

## 実施例 1115

シクロプロパンカルボン酸 [7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(2-フルオロ  
フェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  340  $MH^+$

## 実施例 1116

シクロプロパンカルボン酸 [7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3-フルオロ

フェニル) - ビニル] - 1 *H*-インダゾール-5-イル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  340  $MH^+$

実施例 1 1 1 7

シクロプロパンカルボン酸 {7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル) - ビニル] - 1 *H*-インダゾール-5-イル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  340  $MH^+$

実施例 1 1 1 8

シクロプロパンカルボン酸 {7-フルオロ-3-[(*E*)-スチリル] - 1 *H*-インダゾール-5-イル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  322  $MH^+$

実施例 1 1 1 9

シクロプロパンカルボン酸 {7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(チオフェン-2-イル) - ビニル] - 1 *H*-インダゾール-5-イル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  328  $MH^+$

実施例 1 1 2 0

シクロプロパンカルボン酸 {7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(チオフェン-3-イル) - ビニル] - 1 *H*-インダゾール-5-イル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  328  $MH^+$

実施例 1 1 2 1

シクロプロパンカルボン酸 {7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-2-イル) - ビニル] - 1 *H*-インダゾール-5-イル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  323  $MH^+$

実施例 1 1 2 2

シクロプロパンカルボン酸 {7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-3-イル) - ビニル] - 1 *H*-インダゾール-5-イル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  323  $MH^+$

実施例 1 1 2 3

シクロプロパンカルボン酸 {7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(ピリジン-4



－イル)－ビニル]－1 *H*－インダゾール－5－イル)－アミド

MS (ESI)  $m/z$  323  $MH^+$

#### 実施例 1 1 2 4

シクロプロパンカルボン酸 {7－フルオロ－3－[(*E*)－2－(6－メトキシ－ピリジン－2－イル)－ビニル]－1 *H*－インダゾール－5－イル)－アミド

MS (ESI)  $m/z$  353  $MH^+$

#### 実施例 1 1 2 5

シクロプロパンカルボン酸 {7－フルオロ－3－[(*E*)－2－(6－メトキシ－ピリジン－3－イル)－ビニル]－1 *H*－インダゾール－5－イル)－アミド

MS (ESI)  $m/z$  353  $MH^+$

#### 製造例 1 1 2 6

3－ヨード－1－トリチル－1 *H*－ピラゾロ [3, 4－*c*] ピリジン－5－カルボン酸

製造例 4 3 1 で得た 3－ヨード－1－トリチル－1 *H*－ピラゾロ [3, 4－*c*] ピリジン－5－カルボニトリル 3.0 g のエタノール 20 ml 懸濁液に、室温で 4 規定水酸化リチウム水溶液 20 ml を加えて、1 日加熱還流した。室温まで冷却後、5 規定塩酸水溶液で中和し、析出した結晶を濾取した。結晶を水、ジエチルエーテルで順次洗浄し、標記化合物 3.0 g を無色結晶として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.14-7.18 (6H, m), 7.33-7.39 (9H, m), 7.57 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 8.07 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz).

#### 製造例 1 1 2 7

(3－ヨード－1－トリチル－1 *H*－ピラゾロ [3, 4－*c*] ピリジン－5－イル)カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

3－ヨード－1－トリチル－1 *H*－ピラゾロ [3, 4－*c*] ピリジン－5－カルボン酸 1.0 g の *tert*-ブタノール懸濁液に、室温でジフェニルリン酸アジド 0.57 g、トリエチルアミン 0.31 ml を加え、6 時間加熱還流した。酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢

酸エチル：*n*-ヘキサン＝1：10）で精製分離し、標記化合物455mgを無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.53 (9H, s), 7.07 (1H, bs), 7.15-7.19 (6H, m), 7.21 (1H, d,  $J = 1.2$  Hz), 7.25-7.29 (9H, m), 7.84 (1H, bs).

#### 製造例 1128

{3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)ビニル]-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[3,4-*c*]ピリジン-5-イル}カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

(3-ヨード-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[3,4-*c*]ピリジン-5-イル)カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル400mgおよび4-フルオロスチレン162mgの*N,N*-ジメチルホルムアミド2.0ml溶液に、室温で酢酸パラジウム15mg、2-(ジ-*tert*-ブチルホスフィノ)ビフェニル40mg、トリエチルアミン0.46mlを加えて、80℃で6時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去し、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン＝1：10～塩化メチレン：*n*-ヘキサン＝1：1～酢酸エチル：*n*-ヘキサン＝1：3）で精製分離した。得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄し、標記化合物270mgを無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.55 (9H, s), 7.04 (2H, t,  $J = 8.4$  Hz), 7.08 (1H, bs), 7.20-7.30 (m, 16H), 7.31 (1H, d, 1.6 Hz), 7.37 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.51 (2H, dd,  $J = 8.4, 5.6$  Hz), 8.32 (1H, bs)

#### 実施例 1129

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)ビニル]-1*H*-ピラゾロ[3,4-*c*]ピリジン-5-イルアミン

{3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)ビニル]-1-トリチル-1*H*-ピラゾロ[3,4-*c*]ピリジン-5-イル}カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル10mgの塩化メチレン0.5ml溶液に室温でトリフルオロ酢酸0.2mlを加えて、同温で10分間攪拌した。窒素ガスの吹き付けにより濃縮し、残渣

をLC-MSで分離精製して標記化合物を得た。

MS (ESI)  $m/z$  255  $MH^+$

#### 実施例 1130

*N*-{3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフェニル) ビニル] -1*H*-ピラゾロ [3, 4-*c*] ピリジン-5-イル} アセトアミド

製造例 1128 で得た {3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフェニル) ビニル] -1-トリチル-1*H*-ピラゾロ [3, 4-*c*] ピリジン-5-イル} カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル 10 mg の塩化メチレン 0.2 ml 溶液に、室温でジイソプロピルエチルアミン 7  $\mu$ l を加え、続いてアセチルクロリド 3  $\mu$ l を加え、同温で 1 日攪拌した。反応溶液に同温でトリフルオロ酢酸 0.1 ml を加えて 10 分間攪拌した。窒素ガスの吹き付けにより濃縮し、残渣を LC-MS で分離精製して標記化合物を得た。

MS (ESI)  $m/z$  297  $MH^+$

#### 実施例 1131

以下の実施例 1132, 1133 の化合物は、実施例 1130 の手法に従い、{3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフェニル) ビニル] -1-トリチル-1*H*-ピラゾロ [3, 4-*c*] ピリジン-5-イル} カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルと、市販の酸クロリドより合成した。

#### 実施例 1132

シクロプロパンカルボン酸 {3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフェニル) -ビニル] -1*H*-ピラゾロ [3, 4-*c*] ピリジン-5-イル} アミド

MS (ESI)  $m/z$  323  $MH^+$

#### 実施例 1133

フラン-2-カルボン酸 {3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフェニル) -ビニル] -1*H*-ピラゾロ [3, 4-*c*] ピリジン-5-イル} アミド

MS (ESI)  $m/z$  349  $MH^+$

#### 実施例 1134

実施例 598 の方法に準じて、実施例 383 で得られた 7-フルオロ-3-

[ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル ] - 1 H-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩、または実施例 559 で得られた 6-フルオロ-3- { (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル } - 1 H-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩と、各種ヒドラジドから、実施例 1135 ~ 1138 の化合物を得た。

#### 実施例 1135

(5 - { 6-フルオロ-3- [ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル ] - 1 H-インダゾール-5-イル } - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イルメチル) - メチル-アミン

MS (ESI) m/z 368 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 1136

1 - (5 - { 6-フルオロ-3- [ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル ] - 1 H-インダゾール-5-イル } - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) - シクロプロピルアミン

MS (ESI) m/z 380 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 1137

(5 - { 7-フルオロ-3- [ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル ] - 1 H-インダゾール-5-イル } - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イルメチル) - メチル-アミン

MS (ESI) m/z 368 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 1138

1 - (5 - { 7-フルオロ-3- [ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル ] - 1 H-インダゾール-5-イル } - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) - シクロプロピルアミン

MS (ESI) m/z 380 MH<sup>+</sup>

#### 製造例 1139

ピペリジン-1-イル-酢酸 ヒドラジド

ピペリジン-1-イル-酢酸 エチルエステル 3.86 g をエタノール 40 ml

に溶解し、ヒドラジン-水和物 3.39 ml を加え、70℃で5時間攪拌した。室温に戻した後、減圧下で溶媒を留去することにより標記化合物 3.8 g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.38-1.48 (2H, m), 1.51-1.63 (4H, m), 2.42 (4H, brs), 3.02 (2H, s), 3.84 (2H, brs), 8.22 (1H, brs)

#### 製造例 1140

ピリジン-3-イル-酢酸 ヒドラジド

製造例 1139 に準じて、ピリジン-3-イル-酢酸 エチルエステル 5.37 g から、標記化合物 6.0 g を淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.22 (2H, brs), 7.32 (1H, ddd, J = 7.6, 4.8, 0.8 Hz), 7.64-7.68 (1H, m), 8.42-8.46 (2H, m), 9.29 (1H, brs)

#### 実施例 1141

実施例 371 または 375 の方法に準じて、実施例 383 で得られた 7-フルオロ-3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-5-(ピペリジン-4-イル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-1H-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩と、製造例 1140 で得られたヒドラジド、または製造例 366-367 に準じて合成した各種ヒドラジドから、実施例 1142~1145 の化合物を得た。

#### 実施例 1142

7-フルオロ-3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-5-[5-(ピペリジン-4-イル)-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-1H-インダゾール

MS (ESI) m/z 407 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 1143

7-フルオロ-3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-5-[5-(ピリジン-3-イル)メチル-4H-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-1H-インダゾール

MS (ESI) m/z 415 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 1144

1 - (5 - {7 - フルオロ - 3 - [(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 1 H-インダゾール - 5 - イル} - 4 H- [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - シクロペンチルアミン

MS (ESI) m/z 407 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 1 1 4 5

7 - フルオロ - 3 - [(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 5 - [5 - (ピペリジン - 4 - イル) メチル - 4 H- [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル] - 1 H-インダゾール

MS (ESI) m/z 421 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 1 1 4 6

7 - フルオロ - 3 - [(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 5 - [5 - (ピペリジン - 1 - イル) メチル - 4 H- [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル] - 1 H-インダゾール

製造例 1 1 3 9 により製造したピペリジン - 1 - イル - 酢酸 ヒドラジド 13 mg と、実施例 3 8 3 で得られた 7 - フルオロ - 3 - {2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル} - 1 H-インダゾール - 5 - カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩 15 mg を、ブタノール 1 ml に溶解し、トリエチルアミン 30  $\mu$ l を加えた。105℃で8時間攪拌した後、LC-MSで精製することにより、標記化合物 2.08 mg を得た。

MS (ESI) m/z 421 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 1 1 4 7

[(1 S) - 1 - (5 - {7 - フルオロ - 3 - [(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 1 H-インダゾール - 5 - イル} - 4 H- [1, 2, 4] トリアゾール - 3 - イル) - 2 - メチル - プロピル] - メチル - アミン

[(1 S) - 1 - ヒドラジノカルボニル - 2 - メチル - プロピル] - メチルカルバミン酸 *tert*-ブチルエステル 20.2 mg と、実施例 3 8 3 で得られた 7 - フルオロ - 3 - {(E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル} - 1 H-インダゾール - 5 - カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩 15 mg と

を、実施例 1146 に準じて反応行なった後、溶媒を留去し、4 規定塩酸-酢酸エチル溶液 1 ml で 3 時間処理してから、LC-MS で精製することにより、標記化合物 5.31 mg を得た。

MS (ESI)  $m/z$  409  $MH^+$

#### 製造例 1148

*N*-メチルーヒドラジンカルボン酸 *tert*-ブチルエステル

メチルヒドラジン 10 ml をエタノール 90 ml に溶解し、氷冷攪拌下、ジ-*tert*-ブチルジカーボネート 41 g をエタノール 90 ml に溶解した溶液を 45 分間かけて滴下した。室温で 7 時間攪拌した後、減圧下溶媒を留去することにより、標記化合物 24.7 g を無色オイルとして得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.47 (9H, s), 3.05 (3H, s), 4.05 (2H, brs)

#### 製造例 1149

*N'*-ベンジルオキシカルボニル-*N*-メチルーヒドラジンカルボン酸 *tert*-ブチルエステル

*N*-メチルーヒドラジンカルボン酸 *tert*-ブチルエステル 13.5 g をクロロホルム 90 ml に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 90 ml とクロロギ酸ベンジル 28 ml を加え、室温で 6 日間攪拌した。水を加えて、クロロホルムで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去してからシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン = 1 : 4）で精製することにより、標記化合物 17.7 g を無色オイルとして得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.42 (9H, s), 3.14 (3H, brs), 5.17 (2H, s), 7.28-7.42 (5H, m)

#### 製造例 1150

*N'*-メチルーヒドラジンカルボン酸 ベンジルエステル 塩酸塩

*N'*-ベンジルオキシカルボニル-*N*-メチルーヒドラジンカルボン酸 *tert*-ブチルエステル 17.7 g を酢酸エチル 20 ml に溶解し、4 規定塩酸-酢酸エチル溶液 70 ml を加え、室温で 4 時間攪拌した。溶媒を減圧下に留去すること

により得られる結晶を、ジエチルエーテルで洗浄してろ過することにより、標記化合物 11.4 g を白色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.72 (3H, s), 5.19 (2H, s), 7.32-7.44 (5H, m)

#### 製造例 1151

メチルー (*N*-メチルーヒドラジノカルボニルメチル) -カルバミン酸 *tert*-ブチルエステル

(*tert*-ブトキシカルボニル-メチルーアミノ) -酢酸 2.1 g をテトラヒドロフラン 150 ml に溶解し、氷冷攪拌下トリエチルアミン 4.64 ml、クロロ酸イソブチル 1.51 ml を加えた。室温で 10 分間攪拌した後、*N'*-メチルーヒドラジノカルボン酸 ベンジルエステル 塩酸塩を加えて、室温で 50 分間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去してからシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル: *n*-ヘキサン = 1:1) で精製することにより、*N'*-[2-(*tert*-ブトキシカルボニル-メチルーアミノ) -アセチル] -*N'*-メチルーヒドラジノカルボン酸 ベンジルエステル 3.2 g を得た。続いて製造例 365 に準じて接触水素還元を行なうことにより、標記化合物 1.9 g を得た。

MS (ESI)  $m/z$  240  $\text{MNa}^+$

#### 実施例 1152

(5-{7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-2-メチル-2*H*-[1,2,4]トリアゾール-3-イルメチル)-メチルアミン

実施例 1147 に準じて、メチルー (*N*-メチルーヒドラジノカルボニルメチル) -カルバミン酸 *tert*-ブチルエステルと、実施例 383 で得られた 7-フルオロ-3-{(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル}-1*H*-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩から、標記化合物を得た。

MS (ESI)  $m/z$  381  $\text{MH}^+$



## 実施例 1153

5-(4,5-ジヒドロ-1*H*-イミダゾール-2-イル)-6-フルオロ-3-[*(E)*-2-(4-フルオロフェニル)ビニル]-1*H*-インダゾール

実施例 559 で得た 6-フルオロ-3-[*(E)*-2-(4-フルオロフェニル)ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボキシジミック酸 エチルエステル 塩酸塩 10 mg のエタノール 0.5 ml 懸濁液に室温でエチレンジアミン 30  $\mu$ l

(1 モルエタノール溶液)を加え、2 日間加熱還流した。不溶物を濾去後、残渣を LC-MS で分離精製し得た。

MS (ESI)  $m/z$  325  $MH^+$

## 実施例 1154

実施例 1153 の手法に従い、実施例 559 で得た 6-フルオロ-3-[*(E)*-2-(4-フルオロフェニル)ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボキシジミック酸 エチルエステル 塩酸塩、あるいは実施例 383 で得た 7-フルオロ-3-[*(E)*-2-(4-フルオロフェニル)ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボキシジミック酸 エチルエステル 塩酸塩と、市販の置換エチレンジアミンあるいは置換 1,3 ジアミノプロパンより、実施例 1155~1165 の化合物を合成した。

## 実施例 1155

6-フルオロ-3-[*(E)*-2-(4-フルオロフェニル)ビニル]-5-(1-メチル-4,5-ジヒドロ-1*H*-イミダゾール-2-イル)-1*H*-インダゾール

MS (ESI)  $m/z$  339  $MH^+$

## 実施例 1156

6-フルオロ-3-[*(E)*-2-(4-フルオロフェニル)ビニル]-5-(5-メチル-4,5-ジヒドロ-1*H*-イミダゾール-2-イル)-1*H*-インダゾール

MS (ESI)  $m/z$  339  $MH^+$

## 実施例 1157

6-フルオロ-3-[ (E) -2-(4-フルオロフェニル) ビニル] -5-(1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) -1 H-インダゾール

MS (ESI) m/z 439 M<sup>+</sup>

実施例 1158

6-フルオロ-3-[ (E) -2-(4-フルオロフェニル) ビニル] -5-(1-メチル-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-2-イル) -1 H-インダゾール

MS (ESI) m/z 353 MH<sup>+</sup>

実施例 1159

2-[6-フルオロ-3-[ (E) -2-(4-フルオロフェニル) ビニル] -1 H-インダゾール-5-イル]-1, 4, 5, 6-テトラヒドロピリミジン-5-オール

MS (ESI) m/z 355 MH<sup>+</sup>

実施例 1160

5-(4, 5-ジヒドロ-1 H-イミダゾール-2-イル) -7-フルオロ-3-[ (E) -2-(4-フルオロフェニル) ビニル] -1 H-インダゾール

MS (ESI) m/z 325 MH<sup>+</sup>

実施例 1161

7-フルオロ-3-[ (E) -2-(4-フルオロフェニル) ビニル] -5-(1-メチル-4, 5-ジヒドロ-1 H-イミダゾール-2-イル) -1 H-インダゾール

MS (ESI) m/z 339 MH<sup>+</sup>

実施例 1162

7-フルオロ-3-[ (E) -2-(4-フルオロフェニル) ビニル] -5-(5-メチル-4, 5-ジヒドロ-1 H-イミダゾール-2-イル) -1 H-インダゾール

MS (ESI) m/z 339 MH<sup>+</sup>

実施例 1163

7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)ビニル]-5-(1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)-1*H*-インダゾール

MS (ESI)  $m/z$  339  $MH^+$

#### 実施例 1164

7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)ビニル]-5-(1-メチル-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-2-イル)-1*H*-インダゾール

MS (ESI)  $m/z$  353  $MH^+$

#### 実施例 1165

2-[7-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル]-1,4,5,6-テトラヒドロピリミジン-5-オール

MS (ESI)  $m/z$  355  $MH^+$

#### 実施例 1166

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (2-オキソプロピル) アミド

実施例 825 で得られた 3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシプロピル) アミド 100 mg と トリエチルアミン 300  $\mu$ l を、ジクロロメタン 4 ml、ジメチルスルホキシド 1 ml の混合溶媒に溶解し、ピリジン・三酸化硫黄錯体 260 mg のジメチルスルホキシド溶液 1 ml を氷冷下で加えた後、反応液を 40℃で 3 時間加熱した。反応液を水に希釈し酢酸エチルで抽出し、水で洗浄した後硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下で溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:メタノール=100:3) で精製した後、酢酸エチルとジイソプロピルエーテルで結晶化して、標記化合物 80 mg を無色粉末として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  2.18 (3H, s), 3.98 (3H, s), 4.22 (2H, d,  $J$  = 5.5 Hz), 7.25 (2H, t,  $J$  = 8.8 Hz), 7.35 (1H, d,  $J$  = 8.4 Hz), 7.51 (1H, d,  $J$  = 16.4 Hz), 7.51 (1H, d,  $J$  = 16.4 Hz), 7.57 (1H, d,  $J$  = 16.4 Hz), 7.72 (2H, dd,  $J$  = 5.6, 8.8 Hz),

7.73 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 8.64 (1H, bt,  $J = 5.5$  Hz), 13.48 (1H, bs).

#### 実施例 1167

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [2-ヒドロキシ-3-(モルホリン-4-イル)プロピル] アミド

実施例 234 で得た 3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 100 mg と、1-アミノ-3-(モルホリン-4-イル)プロパン-2-オール 130 mg を、実施例 44 と同様な方法で縮合し、標記化合物 66 mg を無色針状結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  2.51 (2H, d,  $J = 6.4$  Hz), 2.53-2.62 (4H, m), 3.44 (1H, dd,  $J = 6.8, 13.6$  Hz), 3.68 (1H, dd,  $J = 4.4, 13.6$  Hz), 3.71 (4H, t,  $J = 4.6$  Hz), 4.00 (3H, s), 4.00-4.07 (1H, m), 7.14 (2H, t,  $J = 8.8$  Hz), 7.34 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.54 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.64 (2H, dd,  $J = 5.6, 8.8$  Hz), 7.87 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

#### 実施例 1168

3-[(*E*)-2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

製造例 276 で得られた 3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 410 mg と、5-ビニル-2,3-ジヒドロベンゾフラン 300 mg を、製造例 181 と同様な方法で反応させた後、実施例 16 と同様な方法で脱保護し、標記化合物 50 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.44 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 3.26 (2H, t,  $J = 8.7$  Hz), 4.05 (3H, s), 4.42 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.62 (2H, t,  $J = 8.7$  Hz), 6.81 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.21 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.36 (1H, bd,  $J = 8.4$  Hz), 7.48 (1H, bs), 7.50 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.91 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz).

#### 実施例 1169

3-[(*E*)-2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-ビニル]-4

4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

3-[(*E*)-2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 50 mg を、実施例 144 と同様な方法で処理し、標記化合物 35 mg を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 3.25 (2H, t, J = 8.8 Hz), 4.02 (3H, s), 4.58 (2H, t, J = 8.8 Hz), 6.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.27 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.34 (1H, dd, J = 1.6, 8.4 Hz), 7.47 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.51 (1H, bs), 7.52 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.88 (1H, d, J = 8.6 Hz).

#### 実施例 1170

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(4-メトキシフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

製造例 276 で得られた 3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 470 mg と、4-メトキシスチレン 300 mg を、製造例 181 と同様な方法で反応させた後、実施例 16 と同様な方法で脱保護し、標記化合物 130 mg を淡黄色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (3H, t, J = 7.2 Hz), 3.85 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.43 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.93 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.54 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.54 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.62 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 8.8 Hz).

#### 実施例 1171

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(4-メトキシフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(4-メトキシフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 50 mg を、実施例 144 と同様な方法で処理し、標記化合物 40 mg を無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.80 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.99 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.44 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.51 (1H, d,

$J = 16.4 \text{ Hz}$ ), 7.59 (2H, d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ), 13.38 (1H, bs).

#### 実施例 1172

3-[(*E*)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

製造例 276 で得られる 3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 470 mg と、3,4-ジメトキシスチレン 300 mg を、製造例 181 と同様な方法で反応させた後、実施例 16 と同様な方法で脱保護し、標記化合物 120 mg を淡黄色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (3H, t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 3.93 (3H, s), 3.96 (3H, s), 4.05 (3H, s), 4.44 (2H, q,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ ), 6.90 (1H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 7.15 (1H, dd,  $J = 1.6, 8.8 \text{ Hz}$ ), 7.16 (1H, bs), 7.22 (1H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J = 16.4 \text{ Hz}$ ), 7.62 (1H, d,  $J = 16.4 \text{ Hz}$ ), 7.91 (1H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ).

#### 実施例 1173

3-[(*E*)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

3-[(*E*)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 50 mg を、実施例 144 と同様な方法で処理し、標記化合物 40 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  3.79 (3H, s), 3.85 (3H, s), 3.96 (3H, s), 7.00 (1H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ), 7.17 (1H, dd,  $J = 2.0, 8.4 \text{ Hz}$ ), 7.23 (1H, d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ ), 7.29 (1H, d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ ), 7.45 (1H, d,  $J = 16.4 \text{ Hz}$ ), 7.51 (1H, d,  $J = 16.4 \text{ Hz}$ ), 7.74 (1H, d,  $J = 8.6 \text{ Hz}$ ), 13.39 (1H, bs).

#### 実施例 1174

実施例 44 と同様な方法で、実施例 942、955、968、1169、1171、1173 で得られた各種カルボン酸と、種々のアミンとを縮合させた後、LC-MS にて精製することにより、実施例 1175 ~ 1195 の化合物を得た。

#### 実施例 1175

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(4-メトキシフェニル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルメチルアミド

MS (ESI)  $m/z$  378  $MH^+$

実施例 1176

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(4-メトキシフェニル)-ビニル]-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 (オキサゾール-2-イルメチル) アミド

MS (ESI)  $m/z$  405  $MH^+$

実施例 1177

3-[(*E*)-2-(4-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 シアノメチルアミド

MS (ESI)  $m/z$  363  $MH^+$

実施例 1178

3-[(*E*)-2-(4-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 アリルアミド

MS (ESI)  $m/z$  364  $MH^+$

実施例 1179

4-メトキシ-3-[(*E*)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-ビニル]-  
1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (オキサゾール-2-イルメチル) アミド

MS (ESI)  $m/z$  435  $MH^+$

実施例 1180

3-[(*E*)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-  
1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シアノメチルアミド

MS (ESI)  $m/z$  393  $MH^+$

実施例 1181

3-[(*E*)-2-(3,4-ジメトキシフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-  
1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 アリルアミド

MS (ESI)  $m/z$  394  $MH^+$

実施例 1182

3-[(*E*)-2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-ビニル]-4-  
-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル)  
アミド

MS (ESI)  $m/z$  416  $MH^+$

実施例 1183

3-[(*E*)-2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-ビニル]-4-  
-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルメチルアミ  
ド

MS (ESI)  $m/z$  390  $MH^+$

実施例 1184

3-[(*E*)-2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-ビニル]-4-  
-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (チオフェン-2-イルメチ  
ル)アミド

MS (ESI)  $m/z$  432  $MH^+$

実施例 1185

3-[(*E*)-2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-ビニル]-4-  
-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  376  $MH^+$

実施例 1186

3-[(*E*)-2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-ビニル]-4-  
-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチ  
ル)アミド

MS (ESI)  $m/z$  427  $MH^+$

実施例 1187

3-[(*E*)-2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-ビニル]-4-  
-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (オキサゾール-2-イルメ  
チル)アミド

MS (ESI)  $m/z$  417  $MH^+$



## 実施例 1188

3-[(*E*)-2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-ビニル]-4-  
-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シアノメチルアミド

MS (ESI)  $m/z$  375  $MH^+$

## 実施例 1189

3-[(*E*)-2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-ビニル]-4-  
-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 アリルアミド

MS (ESI)  $m/z$  376  $MH^+$

## 実施例 1190

3-[(*E*)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メ  
トキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シアノメチルアミド

MS (ESI)  $m/z$  381  $MH^+$

## 実施例 1191

3-[(*E*)-2-(4-フルオロ-3-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メ  
トキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 アリルアミド

MS (ESI)  $m/z$  382  $MH^+$

## 実施例 1192

3-[(*E*)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メ  
トキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シアノメチルアミド

MS (ESI)  $m/z$  381  $MH^+$

## 実施例 1193

3-[(*E*)-2-(3-フルオロ-4-メトキシフェニル)-ビニル]-4-メ  
トキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 アリルアミド

MS (ESI)  $m/z$  382  $MH^+$

## 実施例 1194

3-[(*E*)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-  
1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シアノメチルアミド

MS (ESI)  $m/z$  369  $MH^+$

## 実施例 1195

3-[(E)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-  
1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 アリルアミド

MS (ESI)  $m/z$  370  $MH^+$

## 製造例 1196

酢酸 5-(モルフォリン-4-イル)メチル-フラン-2-イルメチル エステル

窒素雰囲気下、5-アセトキシメチル-2-フランアルデヒド 2.0 g とモルフォリン 1.1 ml の 1,2-ジクロロエタン 35 ml 溶液に、室温でトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム 4.0 g を加え、同温で 3 時間攪拌した。反応液をジクロロメタンで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製分離し、標記化合物 2.3 g を無色油状物として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.08 (3H, s), 2.49 (4H, m), 3.53 (2H, s), 3.73 (4H, m), 5.02 (2H, s), 6.19 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 6.34 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz).

## 製造例 1197

[5-(モルフォリン-4-イル)メチル-フラン-2-イル]-メタノール

製造例 773 の方法に準じて、酢酸 5-(モルフォリン-4-イル)メチル-フラン-2-イルメチル エステル 2.2 g から、標記化合物 1.4 g を無色結晶として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.48 (4H, m), 3.52 (2H, s), 3.72 (4H, m), 4.59 (2H, s), 6.17 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 6.23 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz).

## 製造例 1198

4-(5-アジドメチル-フラン-2-イルメチル)-モルフォリン

製造例 774 の方法に準じて、[5-(モルフォリン-4-イル)メチル-フラン-2-イル]-メタノール 1.0 g から、標記化合物 1.07 g を無色油状物として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.48 (4H, m), 3.54 (2H, s), 3.73 (4H, m), 4.29 (2H,

s), 6.20 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.30 (1H, d, J = 3.2 Hz).

#### 製造例 1199

C- [5- (モルフォリン-4-イル) メチルーフラン-2-イル] -メチルアミン

製造例 775 の方法に準じて、4- (5-アジドメチルーフラン-2-イルメチル) -モルフォリン 1.07 g から、標記化合物 900 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.48 (4H, m), 3.50 (2H, s), 3.74 (4H, m), 3.80 (2H, s), 6.06 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.13 (1H, d, J = 3.2 Hz).

#### 製造例 1200

酢酸 5- (4-メチルーピペラジン-1-イルメチル) -フラン-2-イルメチル エステル

製造例 1196 の方法に準じて、1-メチルピペラジン 1.44 ml から、標記化合物 2.1 g を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.08 (3H, s), 2.29 (3H, s), 2.49 (8H, m), 3.55 (2H, s), 5.02 (2H, s), 6.18 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.33 (1H, d, J = 3.2 Hz).

#### 製造例 1201

[5- (4-メチルーピペラジン-1-イルメチル) -フラン-2-イル] -メタノール

製造例 773 の方法に準じて、酢酸 5- (4-メチルーピペラジン-1-イルメチル) -フラン-2-イルメチル エステル 2.1 g から、標記化合物 1.26 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.29 (3H, s), 2.51 (8H, bs), 3.54 (2H, s), 4.57 (2H, s), 6.16 (1H, d, J = 3.2 Hz), 6.22 (1H, d, J = 3.2 Hz).

#### 製造例 1202

1- (5-アジドメチルーフラン-2-イルメチル) -4-メチルーピペラジン

製造例 774 の方法に準じて、[5- (4-メチルーピペラジン-1-イルメチル) -フラン-2-イル] -メタノール 1.26 g から、標記化合物 1.0 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.29 (3H, s), 2.49 (8H, bs), 3.55 (2H, s), 4.28 (2H, s), 6.19 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 6.29 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz).

#### 製造例 1203

C- [5- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) -フラン-2-イル] -メチルアミン

製造例 775 の方法に準じて、1- (5-アジドメチルフラン-2-イルメチル) -4-メチルピペラジン 1.0 g から、標記化合物 920 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.28 (3H, s), 2.49 (8H, bs), 3.52 (2H, s), 3.79 (2H, s), 6.05 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz), 6.12 (1H, d,  $J = 3.2$  Hz).

#### 実施例 1204

実施例 44 と同様な方法で、実施例 234 で得られた 3- [ (E) -2- (4-フルオロフェニル) -ビニル] -4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸と、製造例 1199、1203 で得られたアミンとを縮合させた後、LC-MS にて精製することにより、実施例 1205 ~ 1206 の化合物を得た。

#### 実施例 1205

3- [ (E) -2- (4-フルオロフェニル) -ビニル] -4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [5- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) -フラン-2-イルメチル] -アミド

MS (ESI)  $m/z$  505  $\text{MH}^+$

#### 実施例 1206

3- [ (E) -2- (4-フルオロフェニル) -ビニル] -4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [5- (モルホリン-4-イルメチル) -フラン-2-イルメチル] -アミド

MS (ESI)  $m/z$  492  $\text{MH}^+$

#### 実施例 1207

{3- [ (E) -2- (4-フルオロフェニル) -ビニル] -4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボニル} -アミノ酢酸 *tert*-ブチルエステル

実施例 234 で得られる 3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸と、グリシン *tert*-ブチルエステル塩酸塩 258 mg を、*N,N*-ジメチルホルムアミド 20 ml に溶解させジイソプロピルエチルアミン 0.871 ml、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール 235 mg を加え室温で 10 分間攪拌した。0℃に冷却した後、WSC 塩酸塩 491 mg を加え、室温で一晩攪拌した。氷水を加え反応を停止させ、酢酸エチルで抽出した。有機相を水および飽和食塩水で洗浄し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、標記化合物 547 mg を淡緑色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 1.45 (9H, s), 3.98 (5H, s), 7.25 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.51 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.68 - 7.72 (3H, m), 8.63 (1H, t, J = 6.0 Hz)

#### 実施例 1208

{3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボニル}-アミノ酢酸

{3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボニル}-アミノ酢酸 *tert*-ブチルエステル 472 mg をジクロロメタン 5 ml に溶解させ、トリフルオロ酢酸 2.5 ml を加え室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルとテトラヒドロフランの 1:1 混合溶液で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することで、標記化合物 384 mg を淡黄色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 3.98 (3H, s), 4.02 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.25 (2H, t, J = 8.4 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.51 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 16.0 Hz), 7.70 - 7.72 (3H, m), 8.62 (1H, t, J = 5.6 Hz)

#### 実施例 1209

実施例 102 の方法に準じて、実施例 1208 で得られた {3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-

カルボニル} - アミノ酢酸と、各種アミンから、実施例 1 2 1 0 ~ 1 2 2 4 の化合物を得た。

実施例 1 2 1 0

3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 4 - メトキシ - 1 H -  
インダゾール - 5 - カルボン酸 [ (シクロヘキシル - メチル - カルバモイル) -  
メチル ] - アミド

MS (ESI) m/z 465 MH<sup>+</sup>

実施例 1 2 1 1

3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 4 - メトキシ - 1 H -  
インダゾール - 5 - カルボン酸 (ベンジルカルバモイル - メチル) - アミド

MS (ESI) m/z 459 MH<sup>+</sup>

実施例 1 2 1 2

3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 4 - メトキシ - 1 H -  
インダゾール - 5 - カルボン酸 [ 2 - オキソ - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) -  
エチル ] - アミド

MS (ESI) m/z 423 MH<sup>+</sup>

実施例 1 2 1 3

3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 4 - メトキシ - 1 H -  
インダゾール - 5 - カルボン酸 [ 2 - オキソ - 2 - (ピペリジン - 1 - イル) -  
エチル ] - アミド

MS (ESI) m/z 437 MH<sup>+</sup>

実施例 1 2 1 4

3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 4 - メトキシ - 1 H -  
インダゾール - 5 - カルボン酸 [ 2 - (モルホリン - 4 - イル) - 2 - オキソ -  
エチル ] - アミド

MS (ESI) m/z 439 MH<sup>+</sup>

実施例 1 2 1 5

4 - [ 2 - ( { 3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 4 - メ

トキシ-1 H-インダゾール-5-カルボニル}-アミノ)-アセチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル

MS (ESI)  $m/z$  538  $MH^+$

実施例 1 2 1 6

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 [2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-エチル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  452  $MH^+$

実施例 1 2 1 7

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 ジエチルカルバモイルメチル-アミド

MS (ESI)  $m/z$  425  $MH^+$

実施例 1 2 1 8

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロヘキシルカルバモイルメチル-アミド

MS (ESI)  $m/z$  451  $MH^+$

実施例 1 2 1 9

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロペンチルカルバモイルメチル-アミド

MS (ESI)  $m/z$  437  $MH^+$

実施例 1 2 2 0

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロブチルカルバモイルメチル-アミド

MS (ESI)  $m/z$  423  $MH^+$

実施例 1 2 2 1

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルカルバモイルメチル-アミド

MS (ESI)  $m/z$  409  $MH^+$

## 実施例 1 2 2 2

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 エチルカルバモイルメチル-アミド

MS (ESI)  $m/z$  397  $MH^+$

## 実施例 1 2 2 3

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 プロピルカルバモイルメチル-アミド

MS (ESI)  $m/z$  411  $MH^+$

## 実施例 1 2 2 4

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 ブチルカルバモイルメチル-アミド

MS (ESI)  $m/z$  425  $MH^+$

## 実施例 1 2 2 5

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 [2-オキソ-2-(ピペラジン-1-イル)-  
エチル]-アミド

実施例 1 2 1 5 で得られた 4-[2-( {3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボニル } -アミノ)-アセチル]-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステルをジクロロメタン 1 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 1 ml を加え室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧留去した後、LC-MS で精製し、標記化合物を得た。

MS (ESI)  $m/z$  438  $MH^+$

## 実施例 1 2 2 6

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 (3-ヒドロキシイソキサゾール-5-イルメチル)-アミド

実施例 1 0 2 の方法に準じて、実施例 2 3 4 で得られた 3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボ



ン酸と、5-アミノメチル-イソオキサゾール-3-オールから、標記化合物を得た。

MS (ESI)  $m/z$  409  $MH^+$

#### 製造例 1 2 2 7

1-メタンスルホニルオキシメチル-シクロプロパンカルボン酸 エチルエステル

文献 [Tetrahedron Letters, 40, 5467, (1988)] の方法により、1, 1-シクロプロパンジカルボン酸 ジエチルエステルから得られる、1-ヒドロキシメチル-シクロプロパンカルボン酸 エチルエステル 720 mg の塩化メチレン 10 ml 溶液にトリエチルアミン 1.05 ml、塩化メタンスルホニル 0.5 ml を氷冷下に加え、同温で2時間攪拌した。反応液に水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。機有層を1規定塩酸、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して、標記化合物 1.04 g を淡黄色油状物として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  1.11 (2H, dd,  $J = 4.0, 6.8$  Hz), 1.18 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.24 (2H, dd,  $J = 4.0, 6.8$  Hz), 3.18 (3H, s), 4.09 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 4.32 (2H, s)

#### 製造例 1 2 2 8

1-ジメチルアミノメチル-シクロプロパンカルボン酸 エチルエステル

1-メタンスルホニルオキシメチル-シクロプロパンカルボン酸 エチルエステル 222 mg のテトラヒドロフラン 5 ml 溶液に、2 M ジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 3 ml を加え、室温で3日間攪拌した。溶媒を留去し、残渣に1規定塩酸 2 ml を加えた後、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に10%炭酸カリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して、標記化合物 56 mg を淡黄色油状物として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  0.79 (2H, dd,  $J = 3.6, 6.8$  Hz), 1.07 (2H,

dd,  $J = 3.6, 6.8$  Hz), 1.16 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.13 (6H, s), 2.46 (2H, s) 4.03 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz)

#### 製造例 1 2 2 9

1-ジメチルアミノメチル-シクロプロパンカルボン酸

1-ジメチルアミノメチル-シクロプロパンカルボン酸 エチルエステル 2 2  
2 mg のエタノール 0.4 ml 溶液に、5 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.1 ml を加え、室温で 1 晩攪拌した。反応液に一規定塩酸 0.5 ml を加えた後、溶媒と水を減圧下に留去して、標記化合物と塩化ナトリウムの混合物 7.8 mg を、白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  0.83 (2H, br s), 1.20 (2H, br s), 2.86 (6H, s), 3.16 (2H, s)

#### 製造例 1 2 3 0

1-[(*tert*-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-メチル]-シクロプロパンカルボン酸 エチルエステル

製造例 1 2 2 7 で得られた、1-メタンスルホニルオキシメチル-シクロプロパンカルボン酸 エチルエステル 2.2 mg のテトラヒドロフラン 2 ml 溶液に、2 M メチルアミンのテトラヒドロフラン溶液 3 ml を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応液に二規定塩酸 1.5 ml を加えた後、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に 10% 炭酸カリウム水溶液を加えた後、水を留去し、酢酸エチルで抽出した。抽出層に、ジ-*tert*-ブチルジカーボネート 1.14 mg を加え、1 時間攪拌した。反応液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去して、標記化合物 1.05 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.91 (2H, br s), 1.11 (2H, br s), 1.16 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 1.39 (9H, s), 2.80 (3H, br s), 3.50 (2H, s), 4.05 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz)

#### 製造例 1 2 3 1

1-[(*tert*-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-メチル]-シクロプロパンカルボン酸

製造例 6 5 1 に準じた方法で、1-[(*tert*-ブトキシカルボニル-メチル

ーアミノ)ーメチル]ーシクロプロパンカルボン酸 エチルエステル 105mg から、標記化合物 50mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  0.85 (2H, br s), 1.09 (2H, br s), 1.38 (9H, s), 2.78, 2.82 (3H, each s), 3.48 (2H, s), 12.30 (1H, br s)

#### 実施例 1232

製造例 182、643、645、649 で得られた各種アミンと、製造例 1229、1231 で得られた各種カルボン酸を、実施例 183 に準じた方法でアミド化、脱保護した後、LC-MS で精製 [1% ~ 100% グラジエント] することにより、実施例 1233 ~ 1240 の化合物を得た。

#### 実施例 1233

1-ジメチルアミノメチル-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}ーアミド

MS (ESI)  $m/z$  397  $\text{MH}^+$

#### 実施例 1234

1-ジメチルアミノメチル-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(E)-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}ーアミド

MS (ESI)  $m/z$  397  $\text{MH}^+$

#### 実施例 1235

1-ジメチルアミノメチル-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(E)-2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}ーアミド

MS (ESI)  $m/z$  397  $\text{MH}^+$

#### 実施例 1236

1-ジメチルアミノメチル-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(E)-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}ーアミド

MS (ESI)  $m/z$  385  $MH^+$

実施例 1 2 3 7

1-メチルアミノメチル-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[*(E)*-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  383  $MH^+$

実施例 1 2 3 8

1-メチルアミノメチル-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[*(E)*-2-(3-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  383  $MH^+$

実施例 1 2 3 9

1-メチルアミノメチル-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[*(E)*-2-(2-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  383  $MH^+$

実施例 1 2 4 0

1-メチルアミノメチル-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[*(E)*-2-(チオフェン-2-イル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  371  $MH^+$

製造例 1 2 4 1

6-フルオロ-3-[*(E)*-2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-5-ニトロ-1-トリチル-1*H*-インダゾール

製造例 7 4 7 で得られた 6-フルオロ-3-ヨード-5-ニトロ-1-トリチル-1*H*-インダゾール 600 mg と、1, 2-ジフルオロ-4-ビニルベンゼン 305 mg を 1, 4-ジオキサン 10 ml に溶解し、ビス(トリ-*tert*-ブチルホスフィン)パラジウム(0) 56 mg とジイソプロピルエチルアミン 408  $\mu$

1を加え、窒素雰囲気下にて一晩還流した。室温まで冷却し、反応混合液にシリカゲルを加えた後、溶媒を減圧留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで、標記化合物 513 mg を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  6.13 (1H, d,  $J = 12.4$  Hz), 7.22 (6H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.34–7.49 (11H, m), 7.53 (1H, d,  $J = 8.4$  Hz), 7.71 (1H, d,  $J = 16.8$  Hz), 7.95 (1H, t,  $J = 10.4$  Hz), 9.16 (1H, d,  $J = 7.2$  Hz)

#### 製造例 1242

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イルアミン

製造例 182 の方法に準じ、6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-5-ニトロ-1-トリチル-1*H*-インダゾール 513 mg から、標記化合物 150 mg を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  4.98 (2H, bs), 5.91 (1H, d,  $J = 11.6$  Hz), 7.18–7.45 (20H, m), 7.83 (1H, dd,  $J = 8.4, 14.0$  Hz)

#### 実施例 1243

製造例 1242 で得られた 6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イルアミンと、種々のカルボン酸を、実施例 183 と同様な方法で処理することにより、実施例 1244～1256 の化合物を得た。

#### 実施例 1244

シクロプロパンカルボン酸 {3-[(*E*)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-6-フルオロ-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  358  $\text{MH}^+$

#### 実施例 1245

1-ヒドロキシシクロプロパンカルボン酸 {3-[(*E*)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-6-フルオロ-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  374  $\text{MH}^+$

## 実施例 1 2 4 6

1-アセチル-ピペリジン-4-カルボン酸 {3-[(*E*)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-6-フルオロ-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  443  $MH^+$

## 実施例 1 2 4 7

テトラヒドロフラン-3-カルボン酸 {3-[(*E*)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-6-フルオロ-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  388  $MH^+$

## 実施例 1 2 4 8

1-メチルアミノシクロプロパンカルボン酸 {3-[(*E*)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-6-フルオロ-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  387  $MH^+$

## 実施例 1 2 4 9

*N*-{3-[(*E*)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-6-フルオロ-1*H*-インダゾール-5-イル}-2-(チオフェン-2-イル)-アセトアミド

MS (ESI)  $m/z$  414  $MH^+$

## 実施例 1 2 5 0

フラン-2-カルボン酸 {3-[(*E*)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-6-フルオロ-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  384  $MH^+$

## 実施例 1 2 5 1

2-シクロプロピル-*N*-{3-[(*E*)-2-(3,4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-6-フルオロ-1*H*-インダゾール-5-イル}-アセトアミド

MS (ESI)  $m/z$  372  $MH^+$

## 実施例 1 2 5 2

(2*S*, 4*R*)-4-ヒドロキシ-ピロリジン-2-カルボン酸 {3-[ (*E*)-2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-6-フルオロ-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  403  $MH^+$

## 実施例 1 2 5 3

*N*-{3-[ (*E*)-2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-6-フルオロ-1*H*-インダゾール-5-イル}-2-(モルホリン-4-イル)-アセトアミド

MS (ESI)  $m/z$  417  $MH^+$

## 実施例 1 2 5 4

ピペリジン-4-カルボン酸 {3-[ (*E*)-2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-6-フルオロ-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  401  $MH^+$

## 実施例 1 2 5 5

(2*S*)-1-メチル-ピロリジン-2-カルボン酸 {3-[ (*E*)-2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-6-フルオロ-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  401  $MH^+$

## 実施例 1 2 5 6

(2*S*)-2-アミノ-*N*-{3-[ (*E*)-2-(3, 4-ジフルオロフェニル)-ビニル]-6-フルオロ-1*H*-インダゾール-5-イル}-2-(チオフェン-2-イル)-アセトアミド

MS (ESI)  $m/z$  429  $MH^+$

## 実施例 1 2 5 7

製造例 1 8 2 で合成した 6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イルアミンと、種々のカルボン酸を、実施例 1 8 3 と同様な方法で処理することにより、実施例 1 2 5

8～1260の化合物を得た。

#### 実施例1258

*N*-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-2-メトキシ-2-(チオフェン-2-イル)-アセトアミド

MS (ESI)  $m/z$  426  $MH^+$

#### 実施例1259

アゼチジン-3-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  355  $MH^+$

#### 実施例1260

*N*-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-2-(ピペラジン-1-イル)-アセトアミド

MS (ESI)  $m/z$  398  $MH^+$

#### 製造例1261

4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチルフェニルアミン

5-フルオロ-*o*-トルイジン49.0gの塩化メチレン600ml溶液に0℃で*N*-ブromoこはく酸イミド69.7gを加えて、同温で1時間攪拌した。チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて減圧下に濃縮し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去し、析出した結晶をジエチルエーテル：*n*-ヘキサン=1：10で洗浄し、標記化合物81.6gを無色結晶として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  2.09 (3H, s), 3.69 (2H, bs), 6.44 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz), 7.14 (1H, dd,  $J = 7.6, 0.8$  Hz).

#### 製造例1262

*N*-(4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチルフェニル)アセトアミド

無水酢酸73.6mlに室温で4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチルフェニルアミン80.0gを加えて、同温で10分間攪拌した。過剰の無水酢酸を減圧下に



留去し、析出した結晶を水で洗浄し、標記化合物 77. 6 g を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.21 (6H, s), 6.92 (1H, bs), 7.32 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J = 10.4$  Hz).

#### 製造例 1 2 6 3

1- (5-ブロモ-6-フルオロ-インダゾール-1-イル) エタノン

*N*- (4-ブロモ-5-フルオロ-2-メチルフェニル) アセトアミド 77. 0 g のトルエン 930 ml 溶液に室温で無水酢酸 93. 0 ml、酢酸カリウム 37. 0 g を加えてた後 90℃ に加熱し、亜硝酸イソアミル 67. 0 ml をゆっくりと滴下し、同温で 3 時間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧に下留去した。析出した結晶をジエチルエーテル：*n*-ヘキサン = 1 : 10 で洗浄し、さらに濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン = 0 : 100 ~ 1 : 5）で精製分離し先の結晶と合わせて、標記化合物 22. 5 g を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.78 (3H, s), 7.93 (1H, d,  $J = 6.4$  Hz), 8.05 (1H, d,  $J = 0.8$  Hz), 8.23 (1H, dd,  $J = 4.8, 0.8$  Hz).

#### 製造例 1 2 6 4

5-ブロモ-6-フルオロ-1*H*-インダゾール

1- (5-ブロモ-6-フルオロ-インダゾール-1-イル) エタノン 22. 5 g のエタノール 250 ml 溶液に室温で 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 20. 0 ml を加えて、同温で 5 分間攪拌した。5 規定塩酸水溶液で中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン = 1 : 3）で精製分離し、標記化合物 16. 7 g を淡褐色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.24-7.27 (1H, m), 7.94-7.97 (1H, m), 8.01 (1H, d,  $J = 0.8$  Hz), 10.26 (1H, bs).

#### 製造例 1 2 6 5

5-ブロモ-6-フルオロ-3-ヨード-1*H*-インダゾール

5-ブロモ-6-フルオロ-1*H*-インダゾール 10.0 g の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド 150 ml 溶液に室温で *N*-ヨードこはく酸イミド 10.5 g を加えて、70℃で2日間攪拌した。酢酸エチルで希釈し、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣にジエチルエーテルを加えることで析出した結晶を濾取した。さらに濾液を濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン=1:10~1:5）で精製分離し先の結晶と合わせて、標記化合物 14.5 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7.61 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.75 (1H, d, *J* = 6.4 Hz), 13.75 (1H, bs).

#### 製造例 1266

5-ブロモ-6-フルオロ-3-ヨード-1-トリチル-1*H*-インダゾール

5-ブロモ-6-フルオロ-3-ヨード-1*H*-インダゾール 3.0 g の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド 150 ml 溶液に、室温で水素化ナトリウム 0.42 g を加えて15分攪拌後、塩化トリチル 2.45 g 加えて、同温で1時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで希釈し、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン=1:30~1:5）で精製分離した成績体に *n*-ヘキサンを加えることで析出した結晶をジエチルエーテル：*n*-ヘキサン=1:10で洗浄し、標記化合物 3.79 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.07 (1H, d, *J* = 9.2 Hz), 7.14-7.20 (6H, m), 7.26-7.31 (9H, m), 7.64 (1H, d, *J* = 6.4 Hz).

#### 製造例 1267

5-ブロモ-6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール

5-ブロモ-6-フルオロ-3-ヨード-1-トリチル-1*H*-インダゾール 3.0 g、4-フルオロスチレン 628 mg、酢酸パラジウム 115 mg、2-(*tert*-ブチルホスフィノ)ピフェニル 307 mg およびトリエチルアミン 3.

60 ml の *N*, *N*-ジメチルホルムアミド溶液を 70℃ で 1 日 攪拌した。酢酸エチルで希釈し、塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン=1:100）で精製分離し、標記化合物 2.2 g を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 6.14 (1H, d, J = 10.0 Hz), 7.06 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.18-7.24 (17H, m), 7.51 (2H, dd, J = 8.8, 6.4 Hz), 8.13 (1H, d, J = 6.8 Hz).

#### 製造例 1268

1- {5- (1-アセチル-1*H*-ピラゾール-4-イル) -6-フルオロ-3- [ (E) -2- (4-フルオロフェニル) ビニル] -1*H*-インダゾール-1-イル} エタノン

5-ブロモ-6-フルオロ-3- [ (E) -2- (4-フルオロフェニル) ビニル] -1-トリチル-1*H*-インダゾール 40 mg、1-トリチルピラゾール-4-ボロン酸 29.4 mg、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 4 mg および水酸化バリウム・8水和物 32.8 mg のジメトキシエタン 0.6 ml、水 0.1 ml の混合溶液を 80℃ で 1 日 攪拌した。酢酸エチルおよび水で希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。粗生成物の塩化メチレン 1 ml 溶液に室温でトリフルオロ酢酸 0.2 ml を加えて、同温で 1 時間 攪拌した。反応液を炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。粗生成物のテトラヒドロフラン 1 ml、ジイソプロピルエチルアミン 0.5 ml 溶液に室温で無水酢酸 0.1 ml を加えて、同温で 1 日 攪拌した。反応液を減圧下に濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：*n*-ヘキサン=1:3~1:1）で精製分離し、標記化合物 13 mg を無色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 2.78 (3H, s), 2.82 (3H, s), 7.14 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.26 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.61-7.66 (3H, m), 8.05 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.14 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 11.2 Hz), 8.67 (1H, s).

## 実施例 1269

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)ビニル]-5-(1-*H*-ピラゾロ-4-イル)-1-*H*-インダゾール

1- {5-(1-アセチル-1-*H*-ピラゾール-4-イル)-6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)ビニル]-1-*H*-インダゾール-1-イル} エタノン 13 mg のエタノール 1 ml 溶液に、室温で 5 規定水酸化ナトリウム水溶液 0.2 ml を加えて、同温で 10 分間攪拌した。5 規定塩酸水溶液で中和し、酢酸エチルで希釈した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル: *n*-ヘキサン=1:3~1:1)で精製分離し、標記化合物 7.09 mg を無色結晶として得た。

MS (ESI)  $m/z$  323  $MH^+$

本発明にかかる化合物 (I) ないし (III) またはその塩は、JNK 阻害作用を測定する試験において優れた作用を示した。例えば、JNK 3 に対する阻害作用は以下の如くであった。

## 実施例 1270

実施例 1146 の方法に準じて、実施例 559 で得られた 6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1-*H*-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩と、製造例 1139、1140 で得られたヒドラジドから、実施例 1271~1272 の化合物を得た。

## 実施例 1271

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-5-[5-(ピペリジン-1-イル)メチル-4-*H*-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-1-*H*-インダゾール

MS (ESI)  $m/z$  421  $MH^+$

## 実施例 1272

6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-5-[5-(ピリジン-3-イル)メチル-4-*H*-[1,2,4]トリアゾール-3-イル]-1-*H*-インダゾール

イル] - 1 *H*-インダゾール

MS (ESI)  $m/z$  415  $MH^+$

#### 実施例 1 2 7 3

実施例 1 1 4 7 の方法に準じて、実施例 5 5 9 で得られた 6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1 *H*-インダゾール-5-カルボキシミジック酸 エチルエステル 塩酸塩と、製造例 3 6 6 - 3 6 7 に準じて合成した各種ヒドラジドから、実施例 1 2 7 4 ~ 1 2 7 5 の化合物を得た。

#### 実施例 1 2 7 4

6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-5-[5-(ピペリジン-4-イル)-4 *H*-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-1 *H*-インダゾール

MS (ESI)  $m/z$  407  $MH^+$

#### 実施例 1 2 7 5

6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-5-[5-(ピペリジン-4-イル)メチル-4 *H*-[1, 2, 4] トリアゾール-3-イル]-1 *H*-インダゾール

MS (ESI)  $m/z$  421  $MH^+$

#### 製造例 1 2 7 6

2-クロロ-*N*-{6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1 *H*-インダゾール-5-イル}-アセトアミド

製造例 1 8 2 で合成した 6-フルオロ-3-[ (*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1 *H*-インダゾール-5-イルアミン 4 0 0 m g をクロロホルム 2 0 m l に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 2 0 m l およびクロロアセチルクロライド 1 2 4  $\mu$  l を 0 °C にて加え、室温で一晩攪拌した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下に留去することで、標記化合物 4 9 5 m g を黄色固体として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  4.35 (2H, s), 6.05 (1H, d,  $J$  = 12.0 Hz), 7.19 - 7.23 (8H, m), 7.28 - 7.39 (10H, m), 7.44 (1H, d,  $J$  = 16.8 Hz), 7.75 (2H, dd,

$J = 5.6, 9.2 \text{ Hz}$ ),  $8.49 (1\text{H}, d, J = 7.6 \text{ Hz})$

#### 実施例 1277

製造例 1276 で得た、2-クロロ-N- {6-フルオロ-3- [(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1H-インダゾール-5-イル}-アセトアミド 10 mg のアセトニトリル 1 ml に懸濁液に、あらかじめ調製した各種アミンの 1.0 M N, N-ジメチルホルムアミド溶液 85  $\mu\text{l}$  を加え、60℃にて5時間攪拌した。溶媒を窒素吹き付けにより留去し、得られた固体をジクロロメタン 1 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 1 ml を加え、室温にて2時間攪拌した。溶媒を窒素吹き付けにより留去し、得られた粗生成物を LC-MS で精製することで実施例 1278 ~ 1287 の化合物を得た。

#### 実施例 1278

N- {6-フルオロ-3- [(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-アセトアミド

MS (ESI)  $m/z$  412  $\text{MH}^+$

#### 実施例 1279

2-(アゼチジン-1-イル)-N- {6-フルオロ-3- [(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-アセトアミド

MS (ESI)  $m/z$  369  $\text{MH}^+$

#### 実施例 1280

N- {6-フルオロ-3- [(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-2-(ピロリジン-1-イル)-アセトアミド

MS (ESI)  $m/z$  383  $\text{MH}^+$

#### 実施例 1281

N- {6-フルオロ-3- [(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-2-(ピペリジン-1-イル)-アセトアミド

MS (ESI)  $m/z$  397  $\text{MH}^+$

#### 実施例 1282

2-シクロプロピルアミノ-N- {6-フルオロ-3- [(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-アセトアミド

MS (ESI) m/z 369 MH<sup>+</sup>

実施例 1 2 8 3

N- {6-フルオロ-3- [(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-2-(イミダゾール-1-イル)-アセトアミド

MS (ESI) m/z 380 MH<sup>+</sup>

実施例 1 2 8 4

2-ベンジルアミノ-N- {6-フルオロ-3- [(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-アセトアミド

MS (ESI) m/z 419 MH<sup>+</sup>

実施例 1 2 8 5

N- {6-フルオロ-3- [(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-2-(ピリジン-2-イルアミノ)-アセトアミド

MS (ESI) m/z 406 MH<sup>+</sup>

実施例 1 2 8 6

N- {6-フルオロ-3- [(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-2-(ピリジン-3-イルアミノ)-アセトアミド

MS (ESI) m/z 406 MH<sup>+</sup>

実施例 1 2 8 7

N- {6-フルオロ-3- [(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1H-インダゾール-5-イル}-2-(ピリジン-4-イルアミノ)-アセトアミド

MS (ESI) m/z 406 MH<sup>+</sup>

製造例 1 2 8 8

1-ヒドロキシメチル-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

製造例182で得られた6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イルアミン513mgと、製造例653で得られた1-(*tert*-ブチル-ジメチル-シラニルオキシメチル)-シクロプロパンカルボン酸345mgを、製造例183に準じてアミド化した。ついで、1M テトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリドのテトラヒドロフラン溶液2mlで処理して、*tert*-ブチル-ジメチル-シリル基を除去した。ついで、5規定水酸化ナトリウム水溶液0.5mlで処理して得られた結晶を、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルより再結晶し、標記化合物400mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 0.76 (2H, dd, J = 3.6, 6.8 Hz), 1.07 (2H, dd, J = 3.6, 6.8 Hz), 3.61 (2H, d, J = 5.2 Hz), 5.74 (1H, t, J = 5.2 Hz), 6.05 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.16 - 7.24 (8H, m), 7.26 - 7.44 (11H, m), 7.73 (2H, dd, J = 5.6, 8.8 Hz), 8.68 (1H, d, J = 7.6 Hz), 9.80 (1H, s)

#### 製造例1289

メタンスルホン酸 1-{6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イルカルバモイル}-シクロプロピルメチル エステル

1-ヒドロキシメチル-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド100mgを、製造例1227の方法に準じてメシル化し、標記化合物98mgを淡黄色結晶として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 1.07 (2H, dd, J = 4.4, 6.8 Hz), 1.33 (2H, dd, J = 3.6, 6.8 Hz), 3.18 (3H, s), 4.44 (2H, s), 6.04 (1H, d, J = 11.6 Hz), 7.16 - 7.24 (8H, m), 7.28 - 7.40 (10H, m), 7.44 (1H, d, J = 16.8 Hz), 7.76 (2H, dd, J = 5.6, 8.8 Hz), 8.20 (1H, d, J = 7.2 Hz), 9.16 (1H, s)



## 実施例 1290

試験管に、メタンスルホン酸 1- {6-フルオロ-3- [(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イルカルバモイル}-シクロプロピルメチル エステルの*N*-メチル-2-ピロリドン溶液を分注し、5当量の各種アミンを加え、室温で4日間攪拌した。反応液に0.1規定塩酸を加えた後、酢酸エチルで抽出し、溶媒を留去した。ついで残渣を、実施例183の脱保護条件に準じて脱保護し、LC-MS精製[1%~100%グラジエント]することにより、実施例1291~1296の化合物を得た。

## 実施例 1291

1-(モルフォリン-4-イル)メチル-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3- [(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  439  $MH^+$

## 実施例 1292

1-(ピペリジン-1-イル)メチル-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3- [(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  437  $MH^+$

## 実施例 1293

1-(ピロリジン-1-イル)メチル-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3- [(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  423  $MH^+$

## 実施例 1294

1-(4-ヒドロキシーピペリジン-1-イル)メチル-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3- [(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  453  $MH^+$

## 実施例 1295

1 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) メチル - シクロプロパンカルボン酸  
 { 6 - フルオロ - 3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 1 H  
 - インダゾール - 5 - イル } - アミド

MS (ESI)  $m/z$  452  $MH^+$

## 実施例 1296

1 - (4 - アセチル - ピペラジン - 1 - イル) メチル - シクロプロパンカルボン酸  
 { 6 - フルオロ - 3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル ] - 1 H  
 - インダゾール - 5 - イル } - アミド

MS (ESI)  $m/z$  480  $MH^+$

## 製造例 1297

(2 S, 4 S) - 4 - (tert - ブチル - ジメチル - シリルオキシ) - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 2 - メチルエステル  
 市販の (2 S, 4 S) - 4 - ヒドロキシー - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 2 - メチルエステル 4.97 g を、製造例 652 の方法に準じてシリルエーテル化し、標記化合物 5.37 g を無色油状物として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  0.01, 0.03 (6H, each s), 0.82, 0.84 (9H, each s), 1.34, 1.40 (9H, each s), 1.85 - 1.92 (1H, m), 2.26 - 2.42 (1H, m), 3.07 - 3.14 (1H, m), 3.48 - 3.57 (1H, m), 3.59, 3.62 (3H, each s), 4.24 - 4.33 (1H, m), 4.36 - 4.44 (1H, m)

## 製造例 1298

(2 S, 4 S) - 4 - (tert - ブチル - ジメチル - シリルオキシ) - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル

(2 S, 4 S) - 4 - (tert - ブチル - ジメチル - シリルオキシ) - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 2 - メチルエステル 1.07 g を、製造例 651 の方法に準じて加水分解し、標記化合物 352 mg を白色結晶として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz, DMSO- $D_6$ )  $\delta$  0.03 (6H, s), 0.83 (9H, s), 1.34, 1.40 (9H,

each s), 1.80 - 1.88 (1H, m), 2.28 - 2.42 (1H, m), 3.03 - 3.10 (1H, m), 3.49 - 3.58 (1H, m), 4.10 - 4.19 (1H, m), 4.33 - 4.44 (1H, m), 12.38 (1H, br s)

#### 製造例 1299

1-アセチル-シクロプロパンカルボン酸

文献 [Synthetic Commun., 26, 525 (1996)] の方法に従い、アセト酢酸 メチルエステルから得られる 1-アセチル-シクロプロパンカルボン酸 メチルエステル 426 mg を、製造例 651 の方法に準じて加水分解し、標記化合物 337 mg を無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) δ 1.28 - 1.35 (4H, m), 2.36 (3H, s), 12.88 (1H, br s)

#### 実施例 1300

製造例 182 で得られた 6-フルオロ-3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-イルアミンと、製造例 1298、製造例 1299 で得られた両カルボン酸とを、実施例 183 に準じた方法でアミド化、脱保護し、LC-MS 精製 [1%~100% グラジエント] することにより、実施例 1301~1302 の化合物を得た。

#### 実施例 1301

(2*S*, 4*S*)-4-ヒドロキシーピロリジン-2-カルボン酸 {6-フルオロ-3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI) *m/z* 385 MH<sup>+</sup>

#### 実施例 1302

1-アセチル-シクロプロパンカルボン酸 {6-フルオロ-3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-1*H*-インダゾール-5-イル}-アミド

MS (ESI) *m/z* 382 MH<sup>+</sup>

#### 製造例 1303

アミノ-フェニル-アセトニトリル

シアン化ナトリウム 46 mg および塩化アンモニウム 55 mg の 0.3 ml 水溶

液に、ベンズアルデヒド 100 mg のメタノール 0.3 ml 溶液を加え、室温下に 5 時間攪拌した。反応液に塩化アンモニウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去した後、粗生成物を LC-MS で精製分離し、標記化合物 44.2 mg を無色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  5.80 (1H, s), 7.52–7.59 (3H, m), 7.61–7.67 (2H, m).

#### 製造例 1304

##### アミノピリジン-2-イル-アセトニトリル

製造例 1303 の方法に準じて、2-ピリジンカルボキシアルデヒド 100.7 mg から、標記化合物 2.3 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  5.92 (1H, s), 7.55 (1H, dd,  $J = 4.4, 7.6$  Hz), 7.70 (1H, d,  $J = 7.6$  Hz), 7.99 (1H, ddd,  $J = 1.6, 7.6, 7.6$  Hz), 8.71 (1H, d,  $J = 4.4$  Hz).

#### 製造例 1305

##### 3-ブロモピペリジン-2-オン

ピペリジン-2-オン 10 g から、論文記載の方法 (J. Med. Chem., 1988, Vol. 31, p. 422) に準拠し標記化合物を含む粗生成物 10.2 g を黄色固体として得た。この混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製し、標記化合物 2.0 g を黄色固体として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-D}_6$ )  $\delta$  1.67 - 1.74 (1H, m), 1.84 - 1.95 (1H, m), 2.05 - 2.12 (1H, m), 2.23 - 2.31 (1H, m), 3.19 (2H, m), 4.59 (1H, t,  $J = 4.8$  Hz), 7.77 (1H, bs)

#### 製造例 1306

##### 3-アジドピペリジン-2-オン

3-ブロモピペリジン-2-オン 2.0 g の *N, N*-ジメチルホルムアミド 30 ml 溶液に、アジ化ナトリウム 5.9 g を加え、60℃で一晩攪拌した。室温に冷却した後、反応液に水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去することによ

り、標記化合物 890 mg を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  1.49 - 1.58 (1H, m), 1.60 - 1.75 (2H, m), 1.93 - 2.00 (1H, m), 3.09 - 3.12 (2H, m), 4.13 (1H, dd,  $J = 6.0, 9.6$  Hz), 7.82 (1H, bs)

#### 製造例 1307

##### 3-アミノ-ピペリジン-2-オン

3-アジド-ピペリジン-2-オン 890 mg のエタノール 10 ml 溶液に、10%パラジウム炭素 89 mg を加え、水素雰囲気下、室温で一晩攪拌した。触媒をセライトろ過によって濾去し、ろ液を減圧下に濃縮して、標記化合物 700 mg を黄色油状物質として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ )  $\delta$  1.38 - 1.48 (1H, m), 1.58 - 1.83 (2H, m), 1.92 - 1.97 (1H, m), 2.50 (1H, t,  $J = 3.6$  Hz), 3.08 - 3.12 (2H, m), 7.40 (1H, bs)

#### 実施例 1308

実施例 44 と同様な方法で、実施例 234 で得られた 3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸と、製造例 1303、1304、1307 で得られたのアミンあるいは市販の各種アミンとを縮合させた後、LC-MS にて精製することにより、実施例 1309-1316 の化合物を得た。

#### 実施例 1309

3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (シアノフェニル-メチル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  427  $\text{MH}^+$

#### 実施例 1310

3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 [シアノ(ピリジン-2-イル)-メチル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  428  $\text{MH}^+$

#### 実施例 1311

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 [(エチル-メチル-カルバモイル)-メチル]-  
-アミド

MS (ESI)  $m/z$  411  $MH^+$

実施例 1 3 1 2

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 [(イソプロピル-メチル-カルバモイル)-メ  
チル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  425  $MH^+$

実施例 1 3 1 3

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 [(イソブチル-メチル-カルバモイル)-メチ  
ル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  439  $MH^+$

実施例 1 3 1 4

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 [(シアノメチル-メチル-カルバモイル)-メ  
チル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  422  $MH^+$

実施例 1 3 1 5

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 [2-(アゼチジン-1-イル)-2-オキソ-  
エチル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  409  $MH^+$

実施例 1 3 1 6

3-[(*E*)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 (2-オキソ-ピペリジン-3-イル)-アミド

MS (ESI)  $m/z$  409  $MH^+$

## 実施例 1 3 1 7

1 - ( { 3 - [ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 H-インダゾール - 5 - カルボニル } - アミノ ) - シクロプロパンカルボン酸  
メチルエステル

実施例 1 2 0 7 の方法に準じて、実施例 2 3 4 で得られた 3 - [ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ 1 H-インダゾール - 5 - カルボン酸 4 0 0 m g、および 1 - アミノシクロプロパンカルボン酸 メチルエステル塩酸塩 2 3 3 m g から、標記化合物 5 3 6 m g を褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( 400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub> ) δ 1.22 ( 2H, dd, J = 4.0, 7.2 Hz ), 1.47 ( 2H, dd, J = 4.8, 8.0 ), 3.64 ( 3H, s ), 3.96 ( 3H, s ), 7.25 ( 2H, t, J = 8.8 Hz ), 7.31 ( 1H, d, J = 8.8 Hz ), 7.51 ( 1H, d, J = 16.4 Hz ), 7.52 ( 1H, d, J = 8.4 Hz ), 7.57 ( 1H, d, J = 16.4 Hz ), 7.70 ( 1H, dd, J = 5.2, 8.8 Hz ), 8.83 ( 1H, s )

## 実施例 1 3 1 8

1 - ( { 3 - [ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 H-インダゾール - 5 - カルボニル } - アミノ ) - シクロプロパンカルボン酸

実施例 1 3 1 7 で得られた、1 - ( { 3 - [ (E) - 2 - (4-フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 H-インダゾール - 5 - カルボニル } - アミノ ) - シクロプロパンカルボン酸 メチルエステル 2 0 0 m g の、テトラヒドロフラン 5 m l とメタノール 2 m l との混合溶液に、1 規定 水酸化ナトリウム水溶液 2 m l を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を水で希釈し、水層をジエチルエーテルで洗浄した。水層に 1 規定 塩酸を加え p H 2 とし、析出した固体をグラスフィルターにて濾取した。固体を水で洗浄し、減圧乾燥することで標記化合物 1 5 1 m g を褐色固体として得た。

<sup>1</sup>H-NMR ( 400 MHz, DMSO-D<sub>6</sub> ) δ 1.17 ( 2H, dd, J = 4.4, 7.6 Hz ), 1.43 ( 2H, dd, J = 4.8, 7.6 ), 3.96 ( 3H, s ), 7.25 ( 2H, t, J = 8.8 Hz ), 7.30 ( 1H, d, J = 8.4 Hz ), 7.51 ( 1H, d, J = 16.8 Hz ), 7.54 ( 1H, d, J = 8.8 Hz ), 7.56 ( 1H, d, J = 16.4 Hz ), 7.70 ( 1H, dd, J = 5.6, 8.8 Hz ), 8.73 ( 1H, s )

## 実施例 1 3 1 9

実施例 102 の方法に準じて、実施例 1318 で得られた 1 - ( { 3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボニル } - アミノ ) - シクロプロパンカルボン酸と、各種アミンから、実施例 1320 ~ 1332 の化合物を得た。

実施例 1320

3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 (1 - カルバモイル - シクロプロピル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  395  $MH^+$

実施例 1321

3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 (1 - メチルカルバモイル - シクロプロピル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  409  $MH^+$

実施例 1322

3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 (1 - ジメチルカルバモイル - シクロプロピル) - アミド

MS (ESI)  $m/z$  423  $MH^+$

実施例 1323

3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 [1 - (エチル - メチル - カルバモイル) - シクロプロピル] - アミド

MS (ESI)  $m/z$  437  $MH^+$

実施例 1324

3 - [ (E) - 2 - (4 - フルオロフェニル) - ビニル] - 4 - メトキシ - 1 H - インダゾール - 5 - カルボン酸 [1 - (イソプロピル - メチルカルバモイル) - シクロプロピル] - アミド

MS (ESI)  $m/z$  451  $MH^+$



## 実施例 1 3 2 5

3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 [1-(イソブチル-メチルカルバモイル)-シ  
クロプロピル]-アミド

MS (ESI)  $m/z$  465  $MH^+$

## 実施例 1 3 2 6

3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 (1-ジエチルカルバモイル-シクロプロピル)  
-アミド

MS (ESI)  $m/z$  451  $MH^+$

## 実施例 1 3 2 7

3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 {1-[(アゼチジン-1-イル)カルボニル]  
-シクロプロピル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  435  $MH^+$

## 実施例 1 3 2 8

3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 {1-[(ピロリジン-1-イル)カルボニル]  
-シクロプロピル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  449  $MH^+$

## 実施例 1 3 2 9

3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 {1-[(ピペリジン-1-イル)カルボニル]  
-シクロプロピル}-アミド

MS (ESI)  $m/z$  463  $MH^+$

## 実施例 1 3 3 0

3-[(E)-2-(4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 {1-[(モルホリン-4-イル)カルボニル]

－シクロプロピル}－アミド

MS (ESI)  $m/z$  465  $MH^+$

実施例 1 3 3 1

3－[(*E*)－2－(4－フルオロフェニル)－ビニル]－4－メトキシ－1 *H*－  
インダゾール－5－カルボン酸 (*trans*－2－ヒドロキシ－シクロペンチ  
ル)－アミド

MS (ESI)  $m/z$  396  $MH^+$

実施例 1 3 3 2

3－[(*E*)－2－(4－フルオロフェニル)－ビニル]－4－メトキシ－1 *H*－  
インダゾール－5－カルボン酸 (*trans*－2－ヒドロキシ－シクロヘキシ  
ル)－アミド

MS (ESI)  $m/z$  410  $MH^+$

実施例 1 3 3 3

3－[(*E*)－2－(2, 3－ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシネン－6－イル)  
－ビニル]－4－メトキシ－1 *H*－インダゾール－5－カルボン酸 エチルエステ  
ル

製造例 2 7 6 で得られた 3－ヨード－4－メトキシ－1－トリチル－1 *H*－イン  
ダゾール－5－カルボン酸 エチルエステル 5 9 0 mg と、6－ビニル－2, 3－  
ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシネン 2 5 0 mg を、製造例 1 8 1 と同様な方法で  
反応させた後、実施例 1 6 と同様な方法で脱保護し、標記化合物 1 5 0 mg を淡黄  
色油状物として得た。

$^1H$ -NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.46 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 4.04 (3H, s), 4.30 (4H,  
s), 4.43 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 6.88 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.10 (1H, dd,  $J = 2.0$ ,  
8.8 Hz), 7.13 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 7.20 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.51 (1H, d,  $J$   
 $= 16.4$  Hz), 7.55 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz).

実施例 1 3 3 4

3－[(*E*)－2－(2, 3－ジヒドロベンゾ[1, 4]ジオキシネン－6－イル)  
－ビニル]－4－メトキシ－1 *H*－インダゾール－5－カルボン酸

3-[(E)-2-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 150mgを、実施例144と同様な方法で処理し、標記化合物140mgを無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.95 (3H, s), 4.27 (4H, s), 6.90 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.12 (1H, s), 7.13 (1H, dd, J = 2.0, 8.8 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.40 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.44 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.73 (1H, d, J = 8.8 Hz), 13.39 (1H, bs).

#### 実施例1335

3-[(E)-2-(ベンゾフラン-5-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

製造例276で得られた3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル590mgと、粗製の5-ビニルベンゾフラン430mgを、製造例181と同様な方法で反応させた後、実施例16と同様な方法で脱保護し、標記化合物125mgを無色油状物として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.07 (3H, s), 4.44 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.80 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.59 (1H, dd, J = 2.0, 8.4 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.76 (1H, d, J = 16.6 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.90 (1H, d, J = 8.8 Hz).

#### 実施例1336

3-[(E)-2-(ベンゾフラン-5-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

3-[(E)-2-(ベンゾフラン-5-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル125mgを、実施例144と同様な方法で処理し、標記化合物120mgを無色粉末として得た。

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 4.00 (3H, s), 7.00 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.30 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.58 (1H, d, J = 16.4 Hz), 7.64 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.65 (1H,

d,  $J = 8.3$  Hz), 7.67 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.74 (1H, d,  $J = 8.6$  Hz), 7.12 (1H, bs), 8.02 (1H, d,  $J = 2.0$  Hz), 13.41 (1H, bs).

#### 実施例 1 3 3 7

3-[(*E*)-2-(3-アセチル-4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル

製造例 2 7 6 で得られた 3-ヨード-4-メトキシ-1-トリチル-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 580 mg と、1-(2-フルオロ-5-ビニルフェニル) エタノン 210 mg を、製造例 1 8 1 と同様な方法で反応させた後、実施例 1 6 と同様な方法で脱保護し、標記化合物 120 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45 (3H, t,  $J = 7.2$  Hz), 2.69 (3H, d,  $J = 4.8$  Hz), 4.05 (3H, s), 4.44 (2H, q,  $J = 7.2$  Hz), 7.17 (1H, dd,  $J = 8.8, 10.8$  Hz), 7.23 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 7.63 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.65 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.70 (1H, ddd,  $J = 2.4, 4.8, 8.8$  Hz), 7.91 (1H, d,  $J = 8.8$  Hz), 8.08 (1H, dd,  $J = 2.4, 7.2$  Hz).

#### 実施例 1 3 3 8

3-[(*E*)-2-(3-アセチル-4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸

3-[(*E*)-2-(3-アセチル-4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 エチルエステル 120 mg を、実施例 1 4 4 と同様な方法で処理し、標記化合物 110 mg を無色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  2.63 (3H, d,  $J = 4.0$  Hz), 3.96 (3H, s), 7.32 (1H, bd,  $J = 8.8$  Hz), 7.41 (1H, dd,  $J = 8.7, 10.6$  Hz), 7.59 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.62 (1H, d,  $J = 16.4$  Hz), 7.75 (1H, bd,  $J = 8.8$  Hz), 7.95 - 8.01 (1H, m), 8.02 (1H, bd,  $J = 7.2$  Hz), 13.52 (1H, bs).

#### 実施例 1 3 3 9

実施例 4 4 と同様な方法で、実施例 1 3 3 4、1 3 3 6、1 3 3 8 で得られた各

種カルボン酸と、種々のアミンとを縮合させた後、LC-MSにて精製することにより、実施例1340～1363の化合物を得た。

実施例1340

3-[*(E)*-2-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (ピラジン-2-イルメチル) アミド

MS (ESI)  $m/z$  444  $MH^+$

実施例1341

3-[*(E)*-2-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル) アミド

MS (ESI)  $m/z$  432  $MH^+$

実施例1342

3-[*(E)*-2-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルメチルアミド

MS (ESI)  $m/z$  406  $MH^+$

実施例1343

3-[*(E)*-2-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (チオフエン-2-イルメチル) アミド

MS (ESI)  $m/z$  448  $MH^+$

実施例1344

3-[*(E)*-2-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI)  $m/z$  392  $MH^+$

実施例1345

3-[(*E*)-2-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル) アミド

MS (ESI)  $m/z$  443  $MH^+$

実施例 1346

3-[(*E*)-2-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シアノメチルアミド

MS (ESI)  $m/z$  391  $MH^+$

実施例 1347

3-[(*E*)-2-(2,3-ジヒドロベンゾ[1,4]ジオキシン-6-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシプロピル) アミド

MS (ESI)  $m/z$  410  $MH^+$

実施例 1348

3-[(*E*)-2-(3-アセチル-4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (ピラジン-2-イルメチル) アミド

MS (ESI)  $m/z$  446  $MH^+$

実施例 1349

3-[(*E*)-2-(3-アセチル-4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル) アミド

MS (ESI)  $m/z$  434  $MH^+$

実施例 1350

3-[(*E*)-2-(3-アセチル-4-フルオロフェニル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルメチルアミド

MS (ESI)  $m/z$  408  $MH^+$

## 実施例 1 3 5 1

3- [ (E) - 2 - (3-アセチル-4-フルオロフェニル) - ビニル ] - 4-メ  
トキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (チオフェン-2-イルメチル)  
アミド

MS (ESI) m/z 450 MH<sup>+</sup>

## 実施例 1 3 5 2

3- [ (E) - 2 - (3-アセチル-4-フルオロフェニル) - ビニル ] - 4-メ  
トキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI) m/z 394 MH<sup>+</sup>

## 実施例 1 3 5 3

3- [ (E) - 2 - (3-アセチル-4-フルオロフェニル) - ビニル ] - 4-メ  
トキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル) ア  
ミド

MS (ESI) m/z 445 MH<sup>+</sup>

## 実施例 1 3 5 4

3- [ (E) - 2 - (3-アセチル-4-フルオロフェニル) - ビニル ] - 4-メ  
トキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 シアノメチルアミド

MS (ESI) m/z 393 MH<sup>+</sup>

## 実施例 1 3 5 5

3- [ (E) - 2 - (3-アセチル-4-フルオロフェニル) - ビニル ] - 4-メ  
トキシ-1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシプロピル) アミ  
ド

MS (ESI) m/z 412 MH<sup>+</sup>

## 実施例 1 3 5 6

3- [ (E) - 2 - (ベンゾフラン-5-イル) - ビニル ] - 4-メトキシ-1 H-  
インダゾール-5-カルボン酸 (ピラジン-2-イルメチル) アミド

MS (ESI) m/z 426 MH<sup>+</sup>

## 実施例 1 3 5 7

3-[(*E*)-2-(ベンゾフラン-5-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル) アミド

MS (ESI) *m/z* 414  $MH^+$

実施例 1 3 5 8

3-[(*E*)-2-(ベンゾフラン-5-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルメチルアミド

MS (ESI) *m/z* 388  $MH^+$

実施例 1 3 5 9

3-[(*E*)-2-(ベンゾフラン-5-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 (チオフェン-2-イルメチル) アミド

MS (ESI) *m/z* 430  $MH^+$

実施例 1 3 6 0

3-[(*E*)-2-(ベンゾフラン-5-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 シクロプロピルアミド

MS (ESI) *m/z* 374  $MH^+$

実施例 1 3 6 1

3-[(*E*)-2-(ベンゾフラン-5-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 (ピリジン-3-イルメチル) アミド

MS (ESI) *m/z* 425  $MH^+$

実施例 1 3 6 2

3-[(*E*)-2-(ベンゾフラン-5-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 シアノメチルアミド

MS (ESI) *m/z* 373  $MH^+$

実施例 1 3 6 3

3-[(*E*)-2-(ベンゾフラン-5-イル)-ビニル]-4-メトキシ-1*H*-  
インダゾール-5-カルボン酸 (2-ヒドロキシプロピル) アミド

MS (ESI) *m/z* 392  $MH^+$

試験例 1



## JNK3阻害測定

ヒト型JNK3はグルタチオンS-トランスフェラーゼ (GST) との融合タンパク質として大腸菌で発現し (GST-JNK3)、グルタチオンセファロース4Bビーズで精製した。またc-Junのアミノ酸配列1-169をGSTとの融合タンパク質として大腸菌で作製し (GST-c-Jun)、グルタチオンセファロース4Bビーズで精製し基質として使用した。化合物は100%ジメチルスルフォキシドを用いて10mMで希釈後、10%ジメチルスルフォキシド水溶液で希釈系列を作製した。96穴OPTIプレート (パーキンエルマーライフサイエンス社製) に1wellあたり希釈化合物20 $\mu$ l、基質溶液30 $\mu$ l (1.2 $\mu$ g GST-c-Jun、0.2 $\mu$ Ci [ $\gamma$ - $^{33}$ P] ATP、25mM HEPES pH=7.5, 10mM MgAcetate, 3.33 $\mu$ M ATP)、酵素溶液50 $\mu$ l (0.04 $\mu$ g GST-JNK3、25mM HEPES pH=7.5, 10mM MgAcetate) を混合して100 $\mu$ lとし、30分間反応した。反応停止液 (80mM ATP、5mg/ml グルタチオンSPAビーズ (アマシヤムファルマシアバイオテク製)) を100 $\mu$ l添加することにより反応停止後、30分間振盪した。室温1000xgで5分間遠心分離後、TopCount™ (パーキンエルマーライフサイエンス社製) により発光強度を測定した。活性は、JNKの酵素活性を50%阻害する濃度、即ち、IC<sub>50</sub> (nM) で表わした。

## 結果

本発明に斯かる化合物 (I) ないし (III) またはその塩は、いずれも優れたJNK3阻害活性を示した。以下に、そのIC<sub>50</sub>値の例を示す。

実施例番号	JNK3阻害活性	実施例番号	JNK3阻害活性
56	234 nM	522	146 nM
106	195 nM	571	63 nM
128	117 nM	573	66 nM
136	167 nM	603	117 nM
213	117 nM	786	175 nM
353	148 nM	790	70 nM
392	403 nM	992	107 nM
466	578 nM	1003	122 nM

4 7 2	5 0 5 nM	1 0 5 6	1 3 2 nM
4 9 5	1 1 8 nM		

## 試験例 2

## ERK 2 阻害測定

ミエリン塩基性タンパク質 (Upstate Biotech 社製) を反応基質として ELISA 用プレートに 1 $\mu$ g/ウェルで 1 時間コーティングした。PBS-Tween で洗浄後、1%BSA-PBS で 3 時間ブロッキングを行った。PBS-Tween で洗浄後、反応液(20mM MOPS、25mM  $\beta$ -グリセロリン酸、5mM EGTA、1mM オルトバナジル酸、1 mM ジチオスレイトール)を 25 $\mu$ l、1%DMSO-1%BSA 溶液を用いて希釈系列を作製した化合物を 5 $\mu$ l、0.5 $\mu$ g/ml ERK2(Upstate Bioech 社製)を 10 $\mu$ l、500 $\mu$ M ATP を 10 $\mu$ l それぞれ添加して 50 $\mu$ l とし、室温で 30 分間反応した。200mM EDTA(pH8.0)を 100 $\mu$ l 添加して反応停止し、PBS-Tween で洗浄した。マウス抗リン酸化ミエリン塩基性タンパク質抗体 (Upstate Biotech 社製)を添加して 1 時間反応、PBS-Tween で洗浄後、西洋わさびペルオキシダーゼ結合抗マウス IgG 抗体(ICN 社製)を添加して 1 時間反応、PBS-Tween で洗浄を行った。続いて TMB ペルオキシダーゼ基質溶液(KPL 社製)を 100 $\mu$ l 添加し、10 分間発色反応を行い、OD450nm を測定した。活性は ERK2 の酵素活性を 50%阻害する濃度、即ち、IC<sub>50</sub>(nM)で表した。

## 結果

本発明にかかる化合物は優れた選択性を示した。

	JNK 3 阻害活性	ERK 2 阻害活性
実施例 1 0 3	5 5 nM	2 2 1 0 0 nM
参考例 1	9 2 nM	7 1 0 nM

参考例 1 の化合物 3 - [ (E) - 2 - (3-フルオロフェニル) - ビニル] - 1 H-インダゾール-5-カルボン酸 (フラン-2-イルメチル) - アミド は、公開特許 WO 0 2 - 1 0 1 3 7 (A 2) を参考に合成した。

MS (ESI) m/z 362 MH<sup>+</sup>

また、本発明にかかる化合物は上述したように優れた JNK 3 阻害活性作用を有することから、以下の試験においても良好な結果が得られた。

## 試験例 3

#### マウス初代培養小脳顆粒細胞の低 $K^+$ 曝露による細胞死

生後 7-8 日目の ICR マウス（日本チャールズリバー株式会社）より小脳を取り出し、酵素処理および物理的処理により小脳顆粒細胞を単離した。小脳顆粒細胞を  $30\text{--}40$  万個/ $\text{cm}^2$  の密度で 96 穴プレートに播種し、培養液 A（Basal medium Eagle + 10% FBS, 20 mM  $K^+$ ）中にて約 1 週間培養後、培地を培養液 A から  $K^+$  濃度の低い培養液 B、即ち Basal medium Eagle に交換した。披験物質は 100% DMSO にて 10 mM の濃度に溶解し、培養液 B によって目的の濃度に希釈し、培地交換と同時に添加した。培地交換から 24 時間後に MTT assay によって小脳顆粒細胞の生存率を測定した。

#### 試験例 4

##### ラット初代培養中脳ドパミン作動性神経細胞の $MPP^+$ による細胞死

胎性 14 日目の Wistar ラット（日本チャールズリバー株式会社）より中脳を取り出し、酵素処理および物理的処理により中脳神経細胞を単離した。中脳神経細胞を  $20$  万個/ $\text{cm}^2$  の密度で 48 穴もしくは 96 穴プレートに播種し、培養液（DMEM + 10% FBS）中にて約 1 週間培養した。培地に、100% DMSO にて 10 mM の濃度に溶解し、培養液によって目的の濃度の 22 倍に希釈した披験物質の溶液を培地の 1/22 量添加し、その後同様に  $660\text{ }\mu\text{M}$   $MPP^+$  を培地の 1/22 量添加した。 $MPP^+$  添加から 48 時間後に細胞をパラフォルムアルデヒドにより固定し、抗チロシンヒドロキシレース抗体を用いて免疫染色を行った。その後、生存細胞率は顕微鏡下で計数、もしくは画像解析装置（ANAX50、九州松下電器）により定量化した。

#### 試験例 5

##### ラット初代培養大脳皮質および海馬神経細胞の Amyloid $\beta$ ( $A\beta$ ) による細胞死

胎性 17 日目の Wistar ラット（日本チャールズリバー株式会社）より大脳皮質および海馬を取り出し、酵素処理および物理的処理によりそれぞれの部位の神経細胞を単離した。それぞれの神経細胞を  $20$  万個/ $\text{cm}^2$  の密度で 96 穴プレートに播種し、培養液 A（Neurobasal™ medium + B27 supplement）中にて 4 日間培養した。培地に 100% DMSO にて 10 mM の濃度に溶解し、培養液 B（D/F medium + N2 supplement）によって目的の濃度に希釈した披験物質の溶液を添加し、その後適

当な濃度の A $\beta$ 1-40 を培地の 1/10 量添加した。A $\beta$ 1-40 添加から 48 時間後に細胞傷害を LDH assay にて定量した。

#### 試験例 6

MPTP 投与マウスにおけるドーパミン神経変性に対する保護効果

一群 5 匹の 8~10 週齢の雄性 C57BL/6 マウス(日本エスエルシー)に、生理食塩水に溶解した MPTP hydrochloride (Sigma) を 40 mg/kg 皮下投与し、3 日後に線条体におけるドーパミンおよびその代謝物 (DOPAC と HVA) の含量を HPLC 法により測定した。薬物効果の判定には、MPTP 投与 1 時間前を含む 1 日 2 回薬物を経口あるいは腹腔内投与した。薬物によるドーパミン含量回復率は以下の式を用いて求めた。

$$\text{回復率 (\%)} = 100 \times \left[ \frac{(\text{MPTP 非投与マウスの線条体ドーパミン含量}) - (\text{MPTP 投与マウスにおける薬物投与群の線条体ドーパミン含量})}{(\text{MPTP 非投与マウスの線条体ドーパミン含量}) - (\text{MPTP 投与マウスにおける対照群の線条体ドーパミン含量})} \right]$$

#### 試験例 7

LPS 誘発腫瘍壊死因子  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) 産生)

一群 5 匹の 7~12 週齢の雄性 C57BL/6 マウス(日本エスエルシー)に BCG ワクチン (日本ビーシージー) を 2 mg ずつ静脈内投与して感作した。1~2 週間後にリボポリサッカライド (LPS; Sigma) を 0.3 mg/kg 静脈内投与し、その一時間後に眼底採決により血漿を得た。血漿中に産生された TNF- $\alpha$  は市販の ELISA 測定 kit (Biosource) を用いて測定した。薬物効果の判定には、LPS 投与一時間前に薬物を経口あるいは腹腔内投与した。薬物による TNF- $\alpha$  産生抑制率は以下の式を用いて求めた。抑制率 (%)

$$= 100 \times \left[ 1 - \frac{(\text{薬物投与群の血漿 TNF-}\alpha \text{濃度})}{(\text{対照群の血漿 TNF-}\alpha \text{濃度})} \right]$$

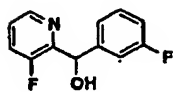
#### 試験例 8

インスリン抵抗性モデルマウス (db/db マウス、ob/ob マウス) を用いた検討

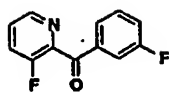
db/db マウスあるいは ob/ob マウスに被験化合物を 1 日 1 回、7 日間投与し、絶食時血糖及び非絶食時血糖を測定した。また、単回投与後及び最終投与後に 2g glucose/kg の耐糖能試験を実施した。さらに剖検時に臓器を摘出し、各臓器中の c-jun あるいは IRS-1 の各種リン酸化を検討した。

尚、本発明における各製造例・実施例化合物の構造式を以下に示す。

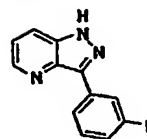
製造例 1



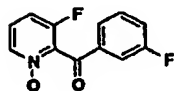
製造例 2



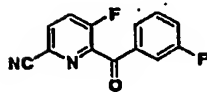
製造例 3



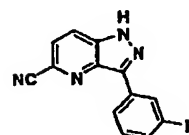
製造例 4



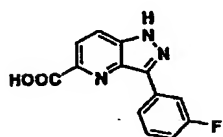
製造例 5



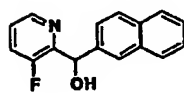
製造例 6



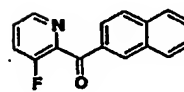
実施例 7



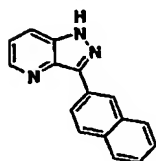
製造例 8



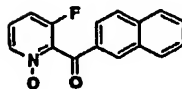
製造例 9



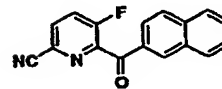
実施例 10



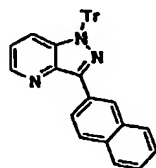
製造例 11



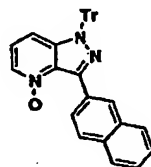
製造例 12



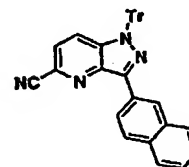
製造例 13



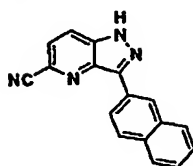
製造例 14



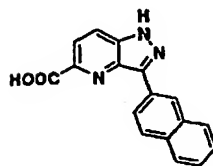
製造例 15



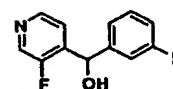
実施例 16



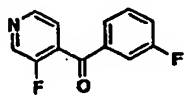
実施例 17



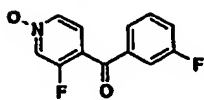
製造例 18



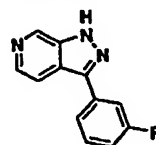
製造例 19



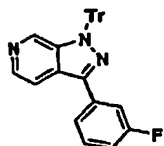
製造例 20



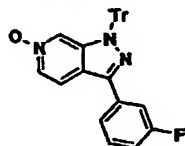
実施例 21



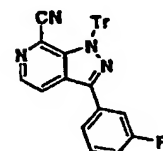
製造例 22



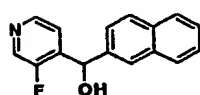
製造例 23



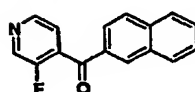
製造例 24



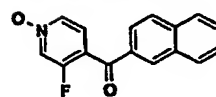
製造例 25



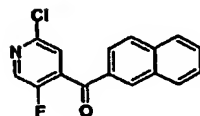
製造例 26



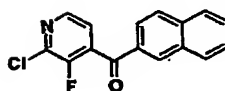
製造例 27



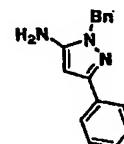
製造例 28



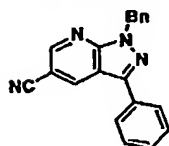
製造例 29



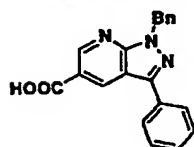
製造例 30



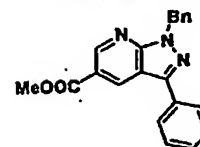
製造例 31



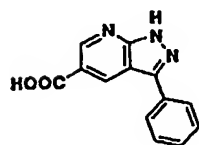
製造例 32



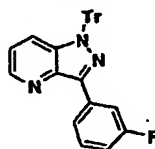
製造例 33



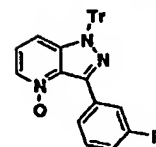
実施例 34



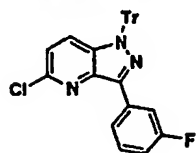
製造例 35



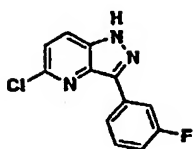
製造例 36



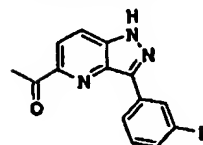
製造例 37



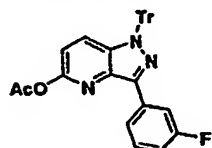
実施例 38



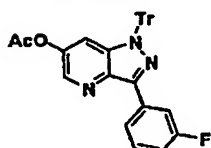
実施例 39



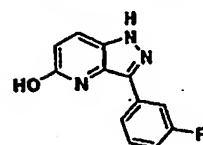
製造例 40



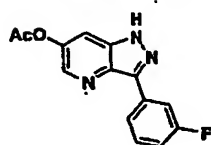
製造例 41



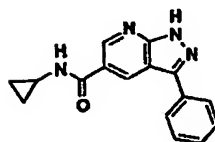
実施例 42



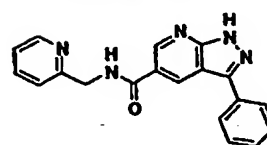
実施例 43



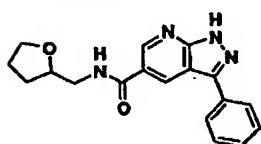
実施例 45



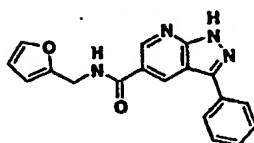
実施例 46



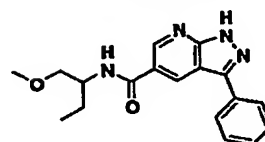
実施例 47



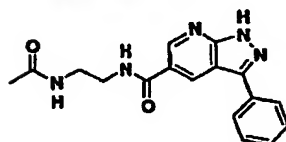
実施例 48



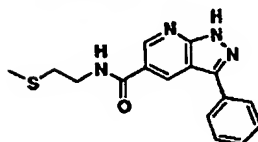
実施例 49



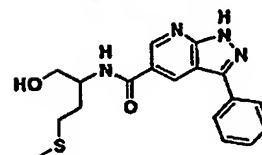
実施例 50



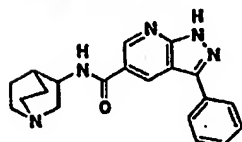
実施例 51



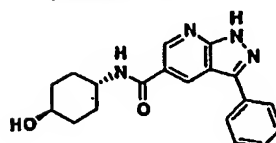
実施例 52



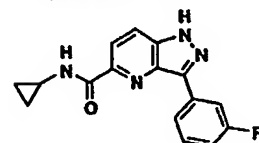
実施例 53



実施例 54

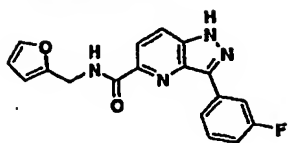


実施例 56

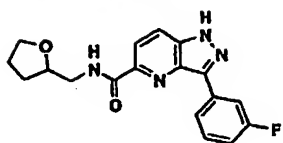




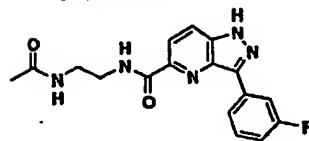
实施例 57



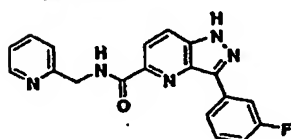
实施例 58



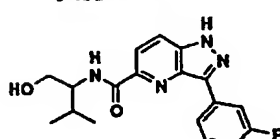
实施例 59



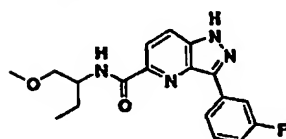
实施例 60



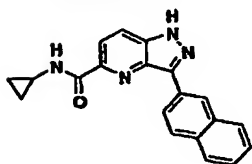
实施例 61



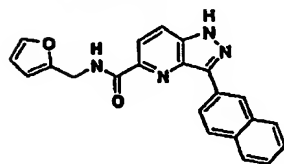
实施例 62



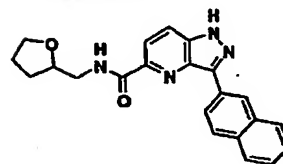
实施例 64



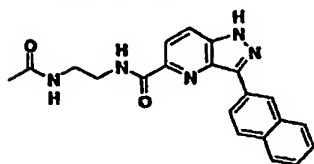
实施例 65



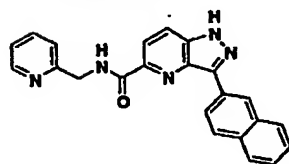
实施例 66



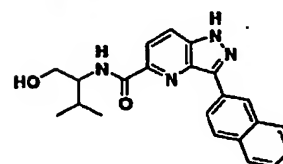
实施例 67



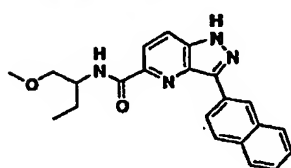
实施例 68



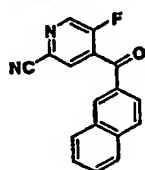
实施例 69



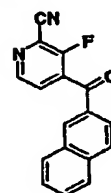
实施例 70



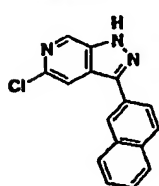
製造例 71



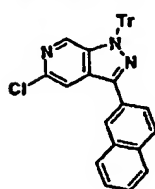
製造例 72



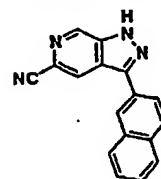
实施例 73



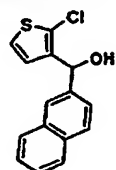
製造例 74



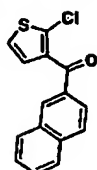
实施例 75



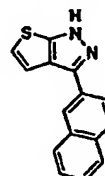
製造例 76



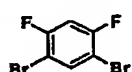
製造例 77



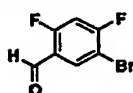
実施例 78



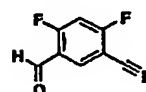
製造例 79



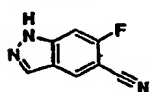
製造例 80



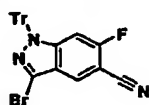
製造例 81



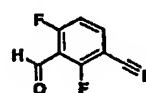
製造例 82



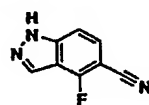
製造例 83



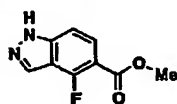
製造例 84



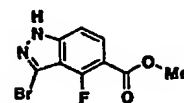
製造例 85



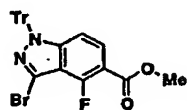
製造例 86



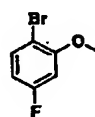
製造例 87



製造例 88



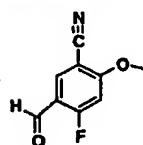
製造例 89



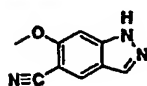
製造例 90



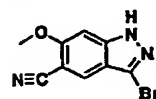
製造例 91



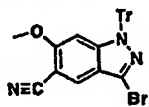
製造例 92



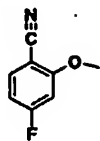
製造例 93



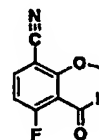
製造例 94



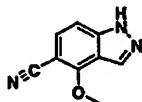
製造例 95



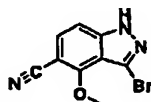
製造例 96



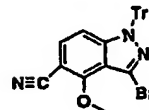
製造例 97



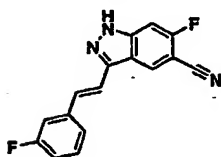
製造例 98



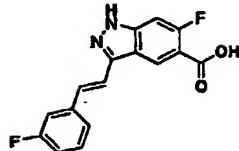
製造例 99



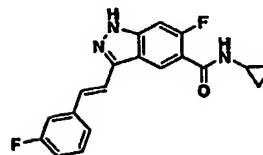
実施例 100



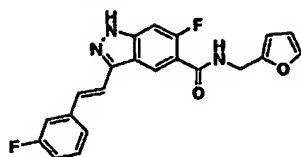
実施例 101



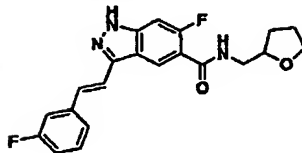
実施例 102



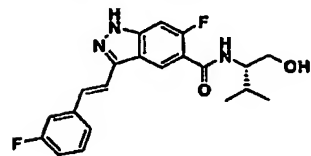
実施例 103



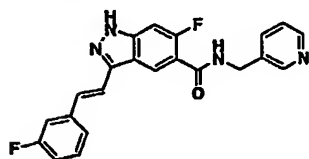
実施例 104



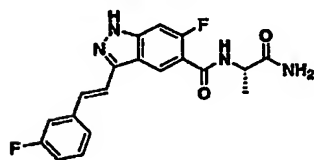
実施例 105



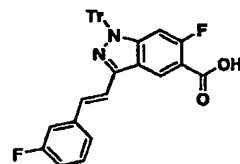
実施例 106



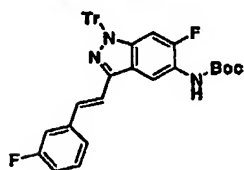
実施例 107



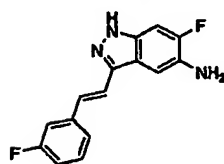
製造例 108



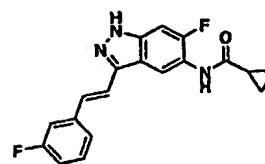
製造例 109



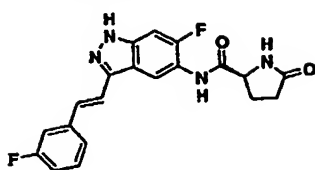
実施例 110



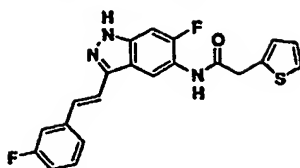
実施例 111



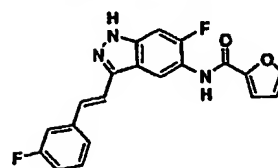
実施例 112



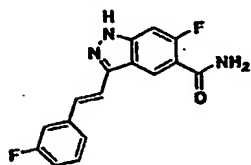
実施例 113



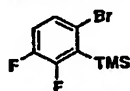
実施例 114



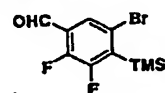
実施例 115



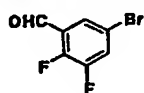
製造例 116



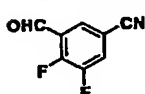
製造例 117



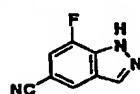
製造例 118



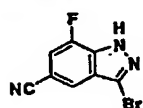
製造例 119



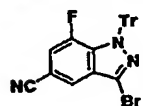
製造例 120



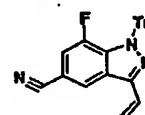
製造例 121



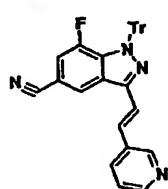
製造例 122



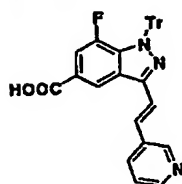
製造例 123



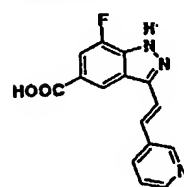
製造例 124



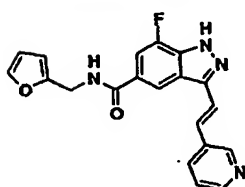
製造例 125



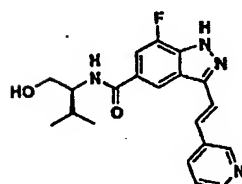
実施例 126



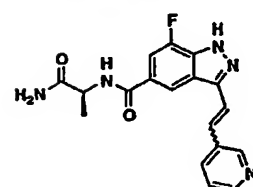
実施例 127



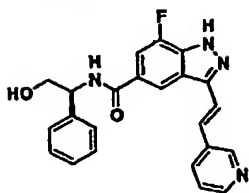
実施例 128



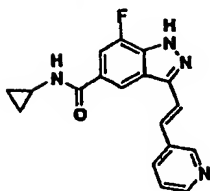
実施例 129



実施例 131



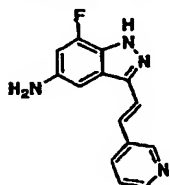
実施例 132



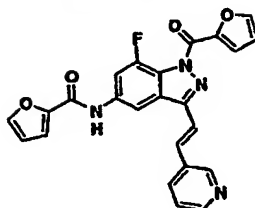
製造例 133



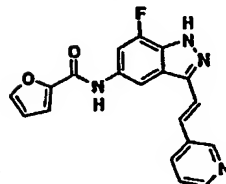
実施例 134



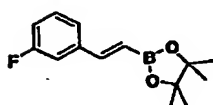
製造例 135



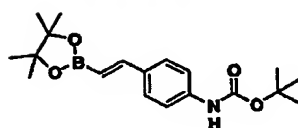
実施例 136



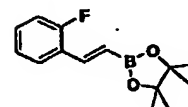
製造例 137



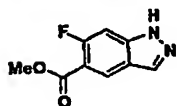
製造例 138



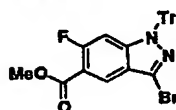
製造例 139



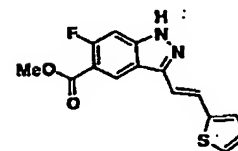
製造例 140



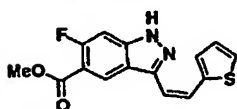
製造例 141



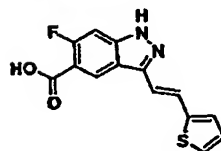
実施例 142



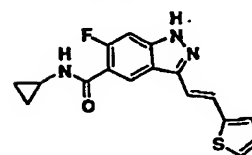
実施例 143



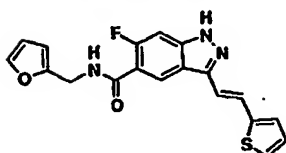
実施例 144



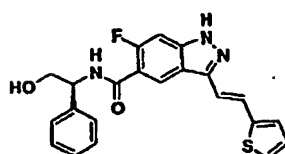
実施例 146



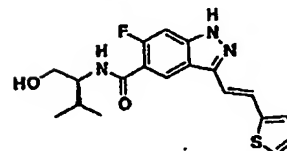
実施例 147



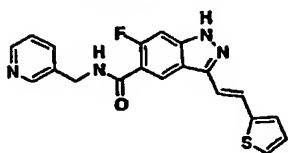
実施例 148



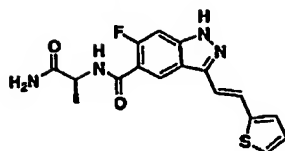
実施例 149



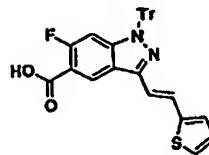
実施例 150



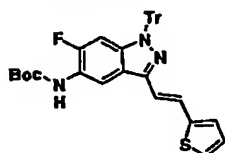
実施例 151



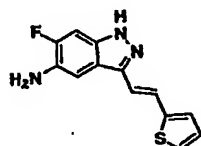
製造例 152



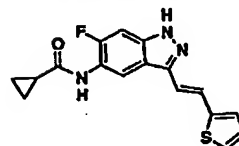
製造例 153



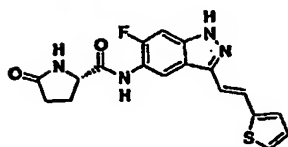
実施例 154



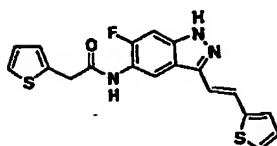
実施例 156



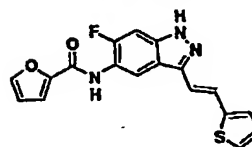
実施例 157



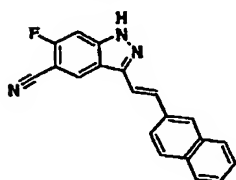
実施例 158



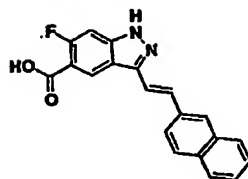
実施例 159



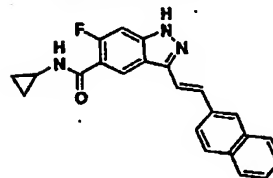
実施例 160



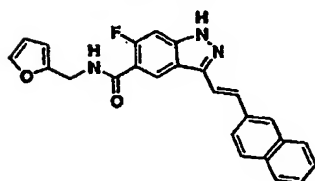
実施例 161



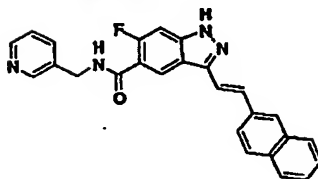
実施例 163



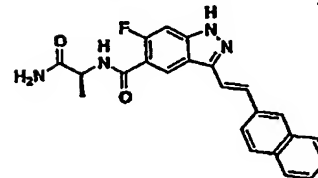
実施例 164



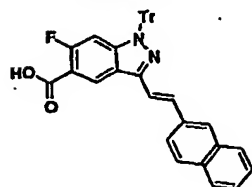
実施例 165



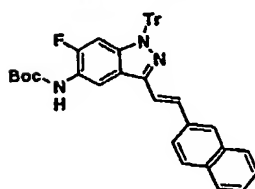
実施例 166



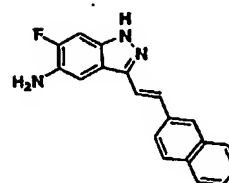
製造例 167



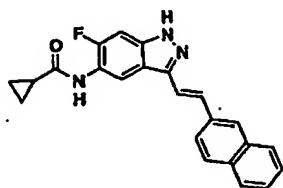
製造例 168



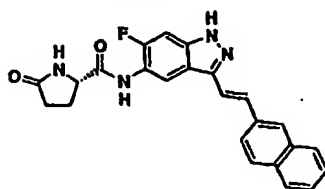
実施例 169



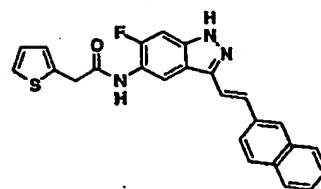
実施例 171



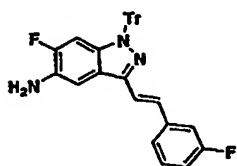
実施例 172



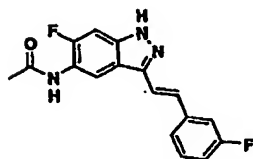
実施例 173



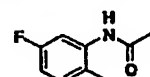
製造例 174



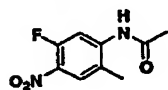
実施例 175



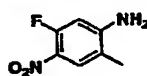
製造例 176



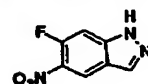
製造例 177



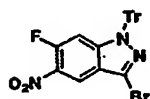
製造例 178



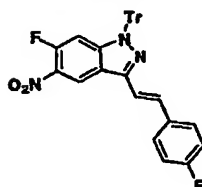
製造例 179



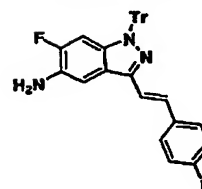
製造例 180



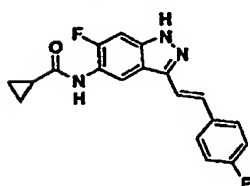
製造例 181



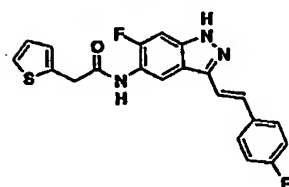
製造例 182



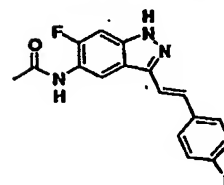
実施例 184



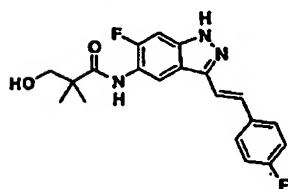
実施例 185



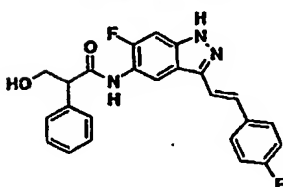
実施例 186



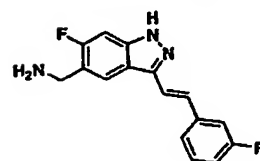
実施例 187



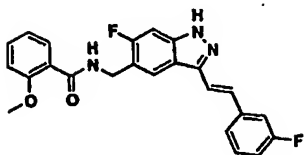
実施例 188



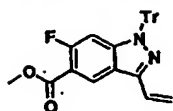
実施例 189



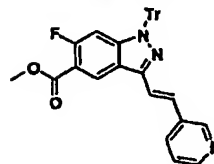
実施例 190



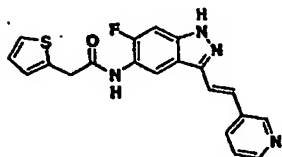
製造例 191



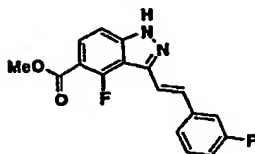
製造例 192



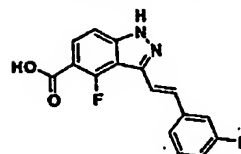
実施例 193



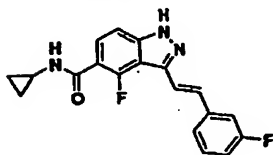
実施例 194



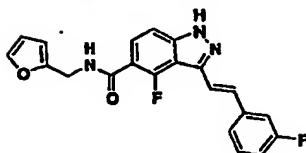
実施例 195



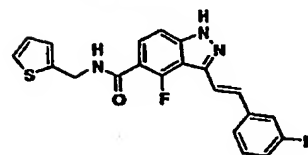
実施例 197



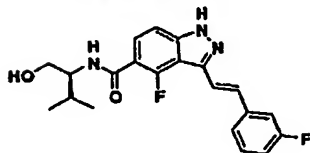
実施例 198



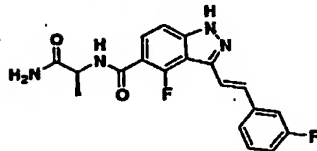
実施例 199



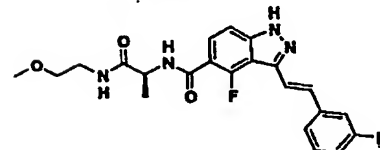
実施例 200



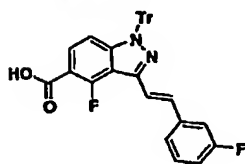
実施例 201



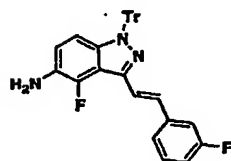
実施例 202



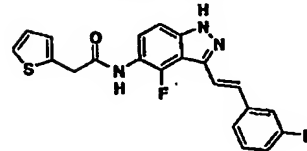
製造例 203



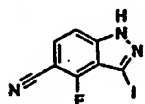
製造例 204



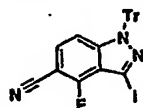
実施例 205



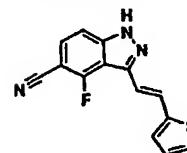
製造例 206



製造例 207

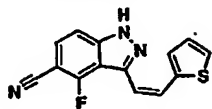


実施例 208

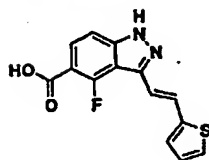




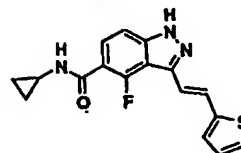
实施例 209



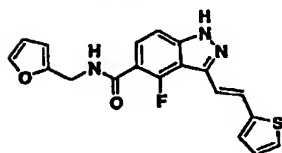
实施例 210



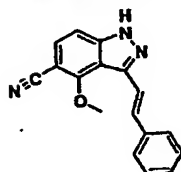
实施例 212



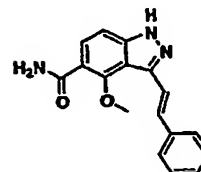
实施例 213



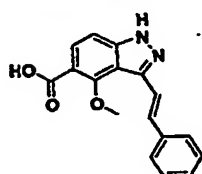
实施例 214



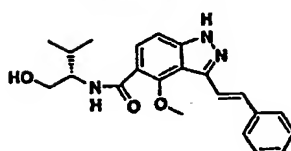
实施例 215



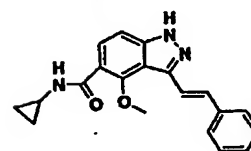
实施例 216



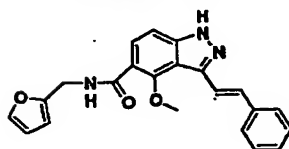
实施例 218



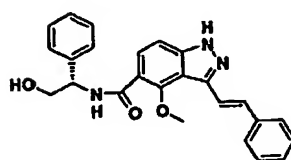
实施例 219



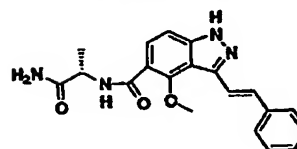
实施例 220



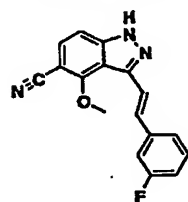
实施例 221



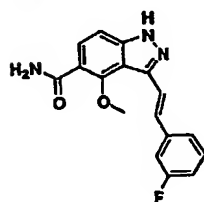
实施例 222



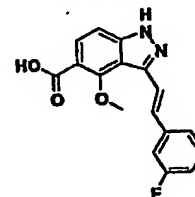
实施例 223



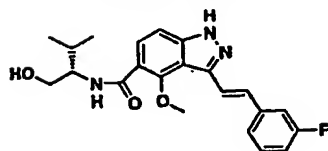
实施例 224



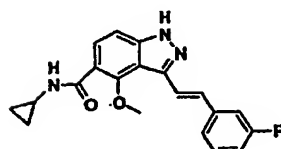
实施例 225



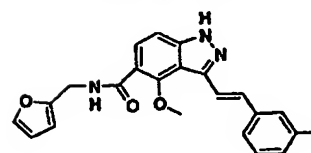
实施例 227



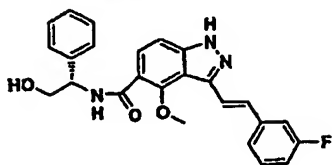
实施例 228



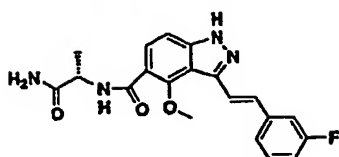
实施例 229



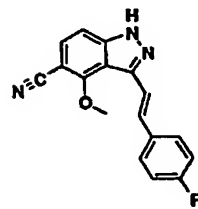
实施例 230



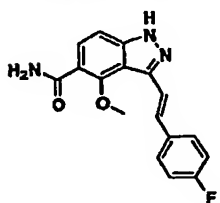
实施例 231



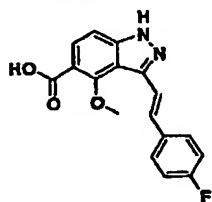
实施例 232



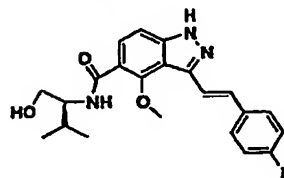
实施例 233



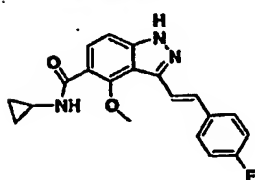
实施例 234



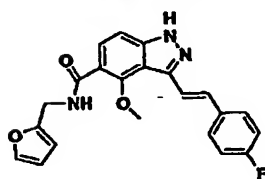
实施例 236



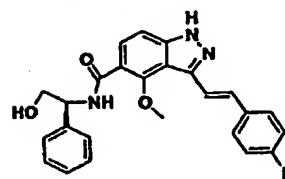
实施例 237



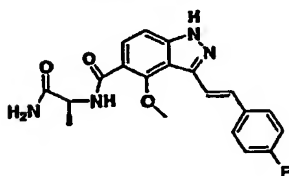
实施例 238



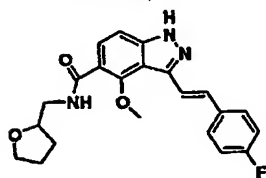
实施例 239



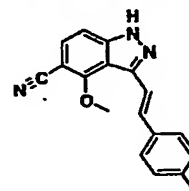
实施例 240



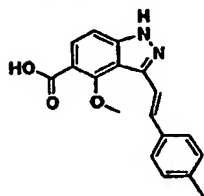
实施例 241



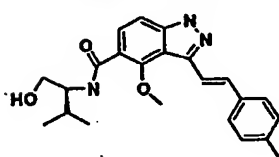
实施例 242



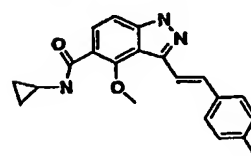
实施例 243



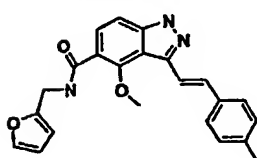
实施例 245



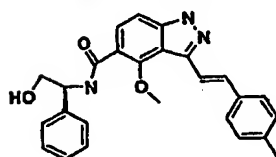
实施例 246



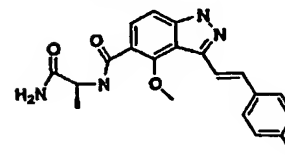
实施例 247



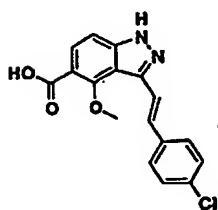
实施例 248



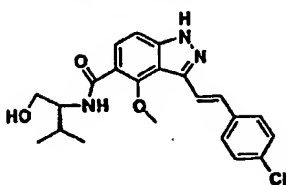
实施例 249



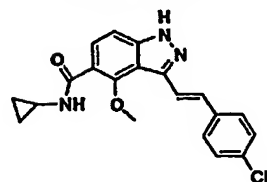
实施例 250



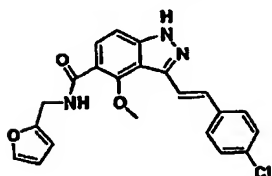
实施例 252



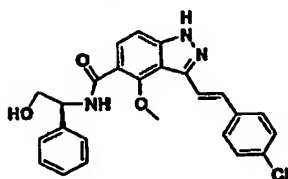
实施例 253



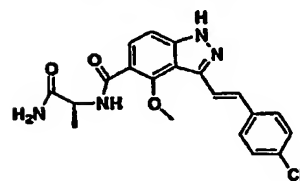
实施例 254



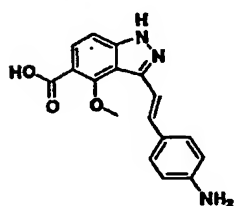
实施例 255



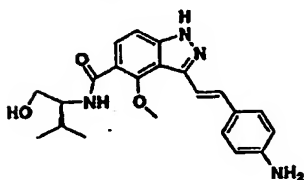
实施例 256



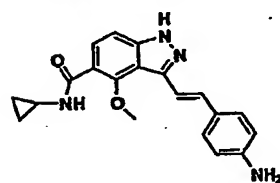
实施例 257



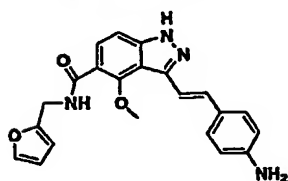
实施例 259



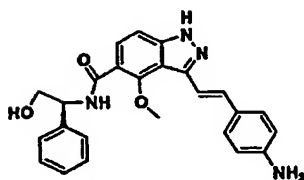
实施例 260



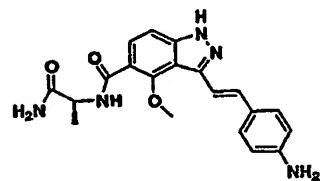
实施例 261



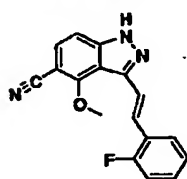
实施例 262



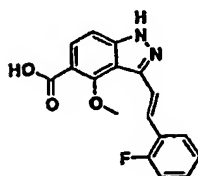
实施例 263



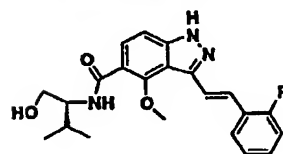
实施例 264



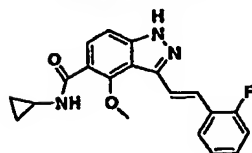
实施例 265



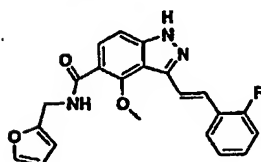
实施例 267



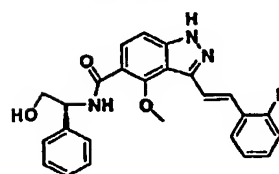
实施例 268



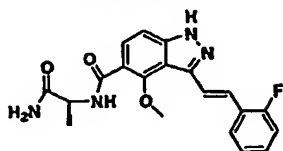
实施例 269



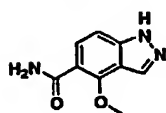
实施例 270



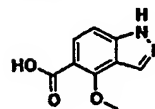
実施例 271



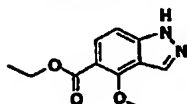
製造例 272



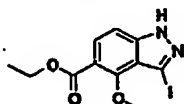
製造例 273



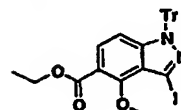
製造例 274



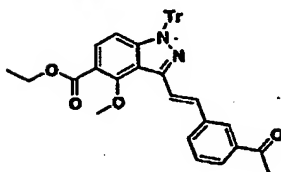
製造例 275



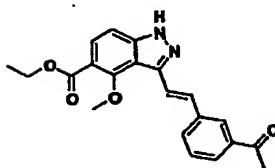
製造例 276



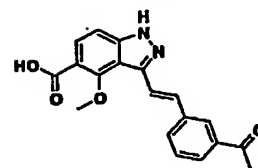
製造例 277



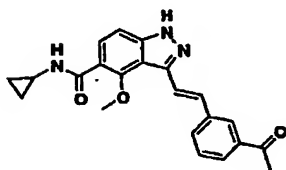
実施例 278



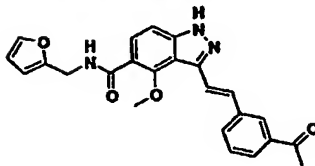
実施例 279



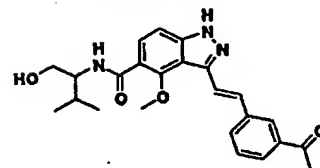
実施例 281



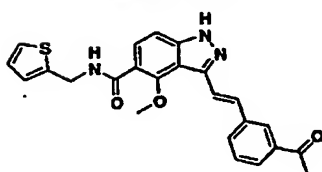
実施例 282



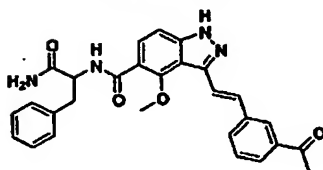
実施例 283



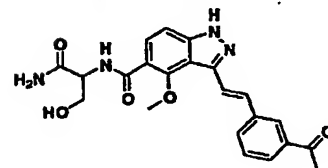
実施例 284



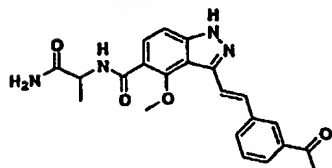
実施例 285



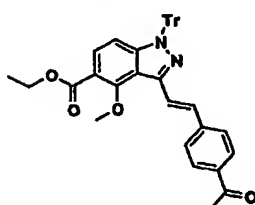
実施例 286



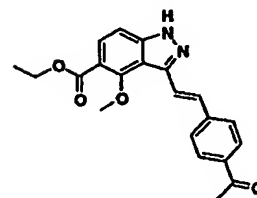
実施例 287



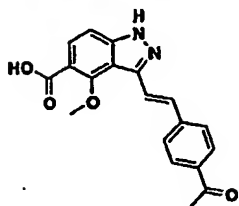
製造例 288



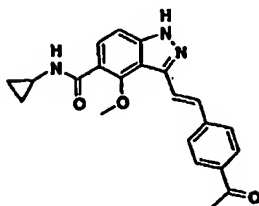
実施例 289



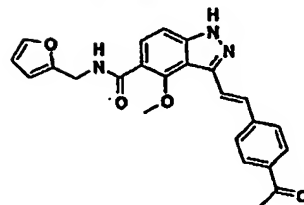
实施例 290



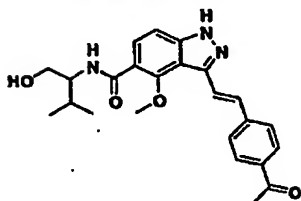
实施例 292



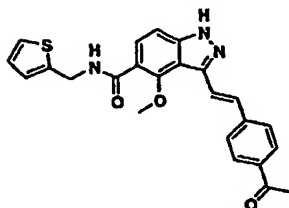
实施例 293



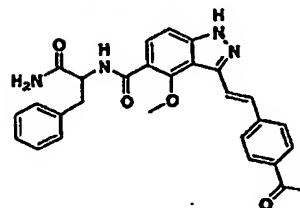
实施例 294



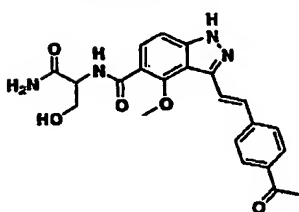
实施例 295



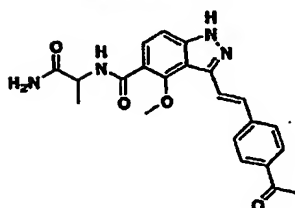
实施例 296



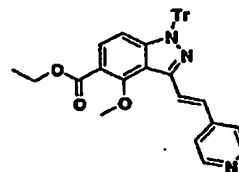
实施例 297



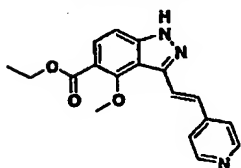
实施例 298



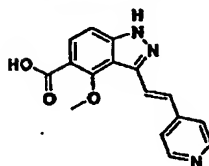
製造例 299



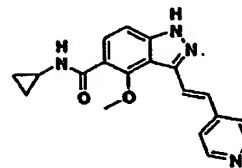
实施例 300



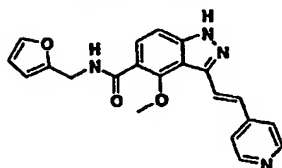
实施例 301



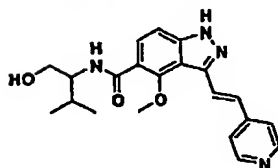
实施例 303



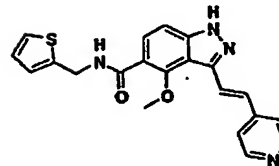
实施例 304



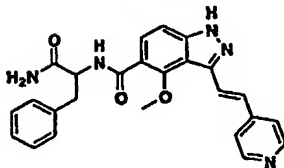
实施例 305



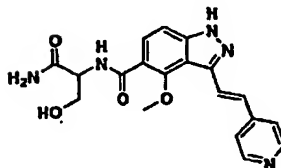
实施例 306



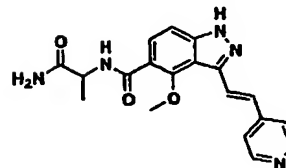
实施例 307



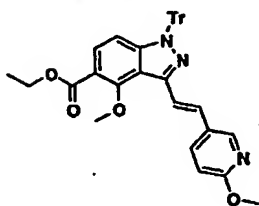
实施例 308



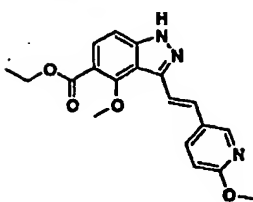
实施例 309



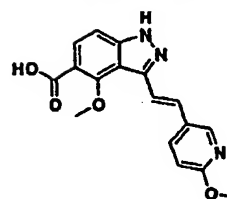
製造例 310



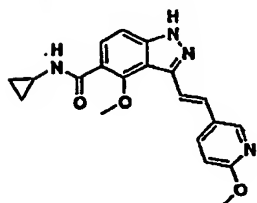
実施例 311



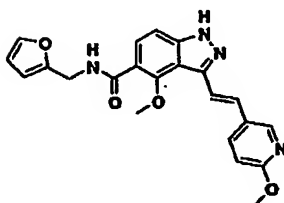
実施例 312



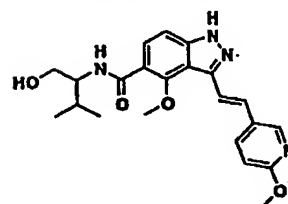
実施例 314



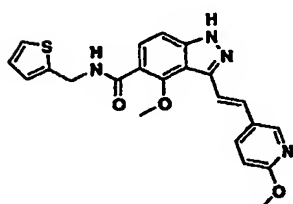
実施例 315



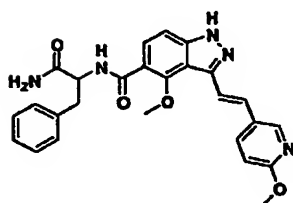
実施例 316



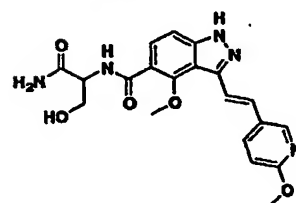
実施例 317



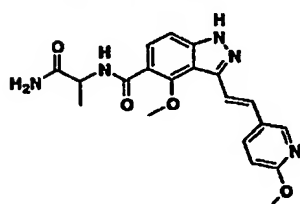
実施例 318



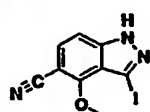
実施例 319



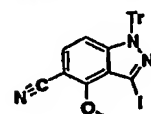
実施例 320



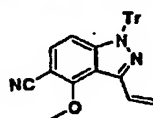
製造例 321



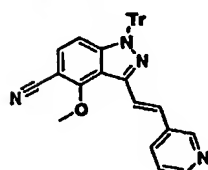
製造例 322



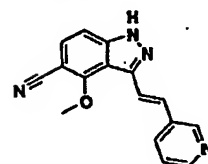
製造例 323



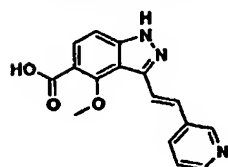
製造例 324



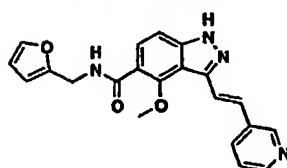
実施例 325



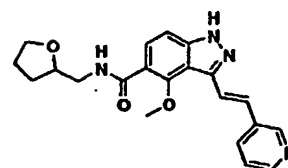
実施例 326



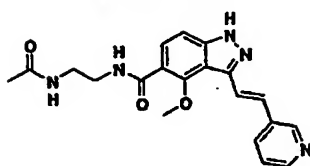
実施例 328



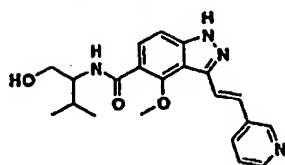
実施例 329



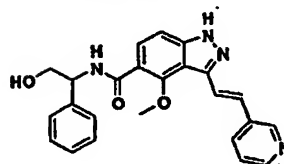
实施例 330



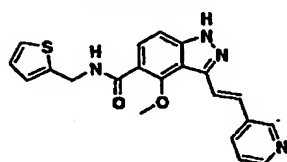
实施例 331



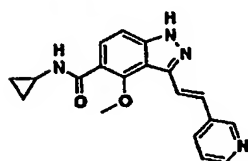
实施例 332



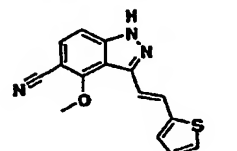
实施例 333



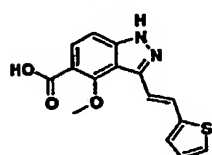
实施例 334



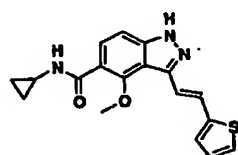
实施例 335



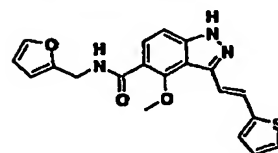
实施例 336



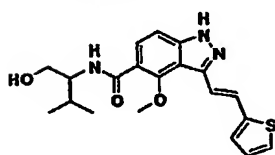
实施例 338



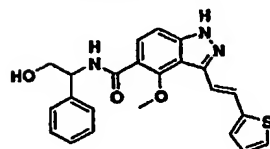
实施例 339



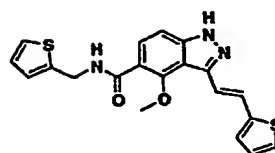
实施例 340



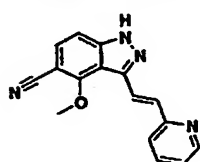
实施例 341



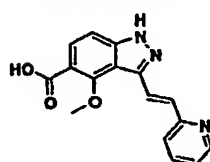
实施例 342



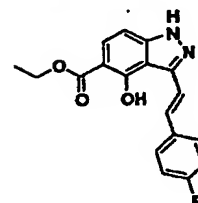
实施例 343



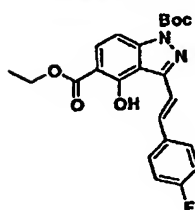
实施例 344



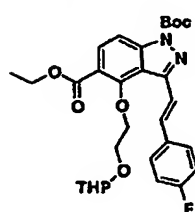
实施例 345



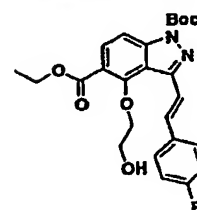
製造例 346



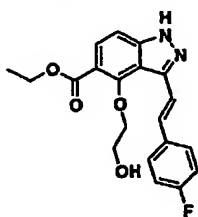
製造例 347



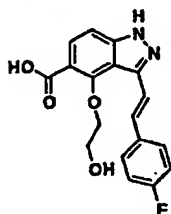
製造例 348



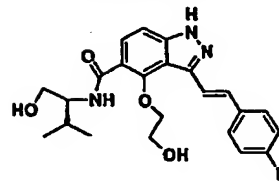
实施例 349



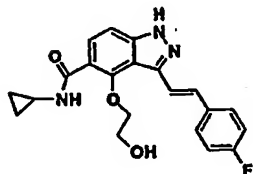
实施例 350



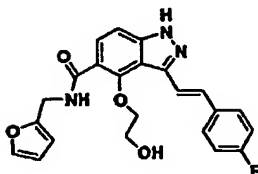
实施例 352



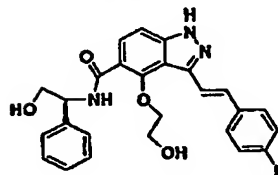
实施例 353



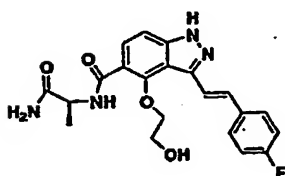
实施例 354



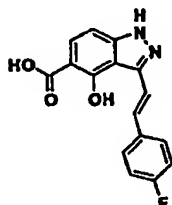
实施例 355



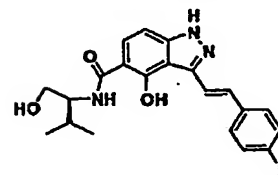
实施例 356



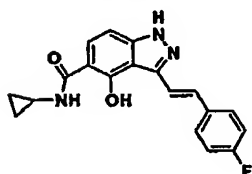
实施例 357



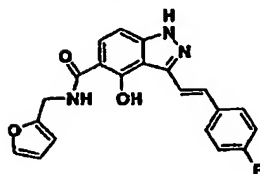
实施例 359



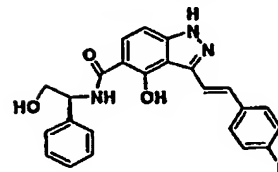
实施例 360



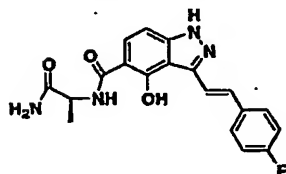
实施例 361



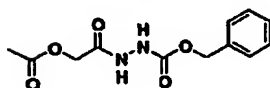
实施例 362



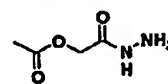
实施例 363



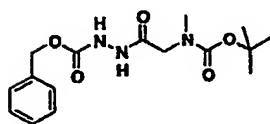
製造例 364



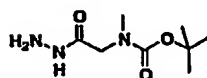
製造例 365



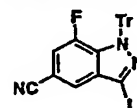
製造例 366



製造例 367

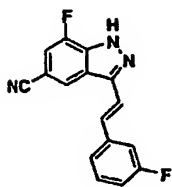


製造例 368

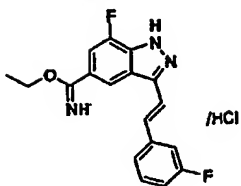




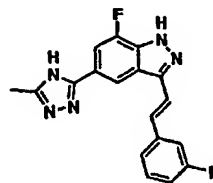
实施例 369



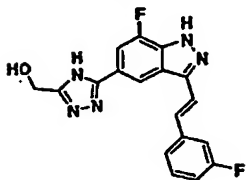
实施例 370



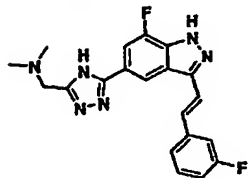
实施例 372



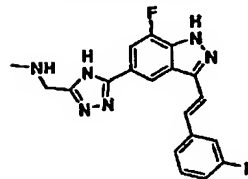
实施例 373



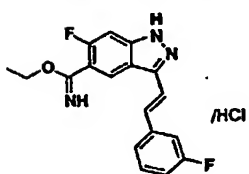
实施例 374



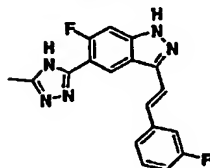
实施例 375



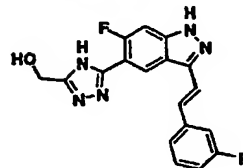
实施例 376



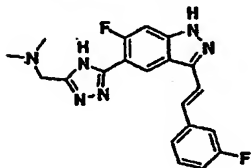
实施例 378



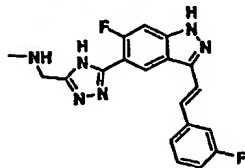
实施例 379



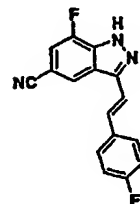
实施例 380



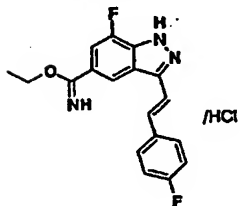
实施例 381



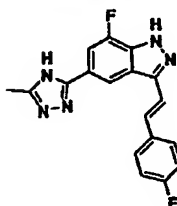
实施例 382



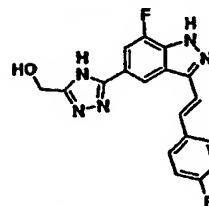
实施例 383



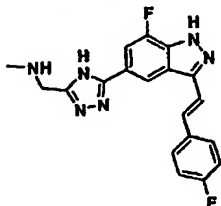
实施例 385



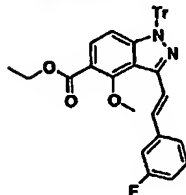
实施例 386



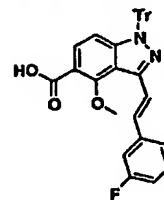
实施例 387



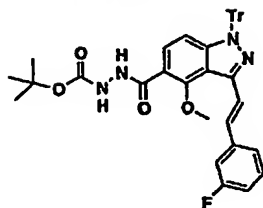
製造例 388



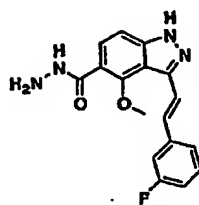
製造例 389



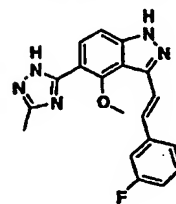
製造例 390



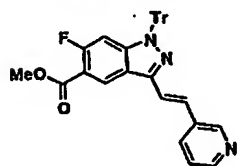
実施例 391



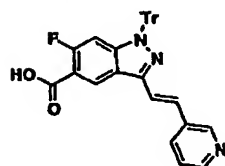
実施例 392



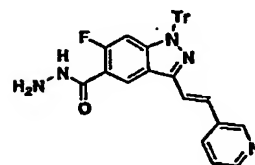
製造例 393



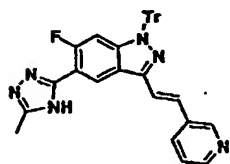
製造例 394



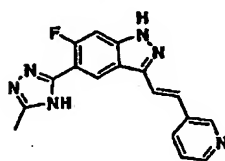
製造例 395



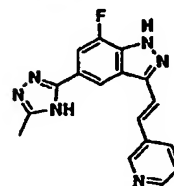
製造例 396



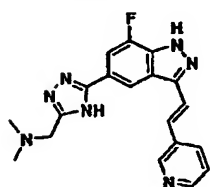
実施例 397



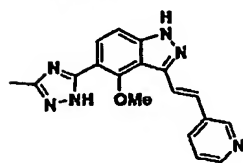
実施例 398



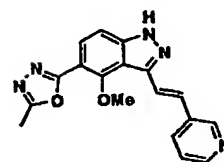
実施例 399



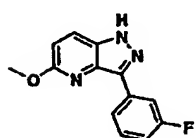
実施例 400



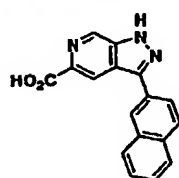
実施例 401



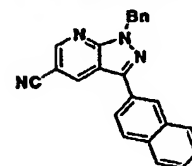
実施例 402



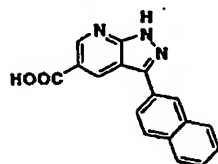
実施例 403



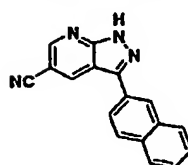
製造例 404



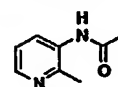
実施例 405



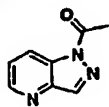
実施例 406



製造例 407



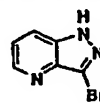
製造例 408



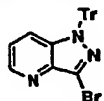
製造例 409



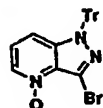
製造例 410



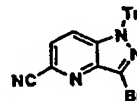
製造例 411



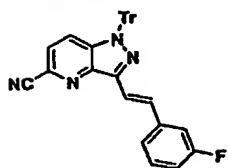
製造例 412



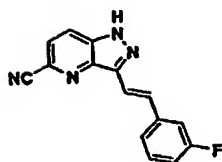
製造例 413



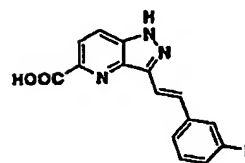
製造例 414



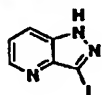
実施例 415



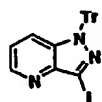
実施例 416



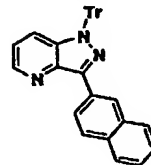
製造例 417



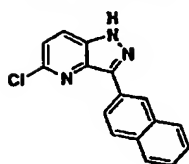
製造例 418



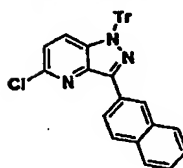
製造例 419



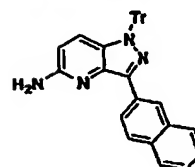
実施例 420



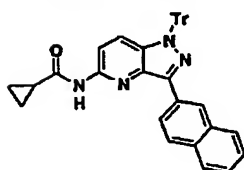
製造例 421



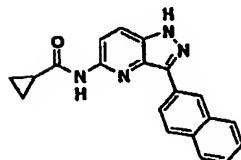
製造例 422



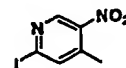
製造例 423



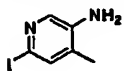
実施例 424



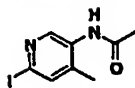
製造例 425



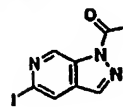
製造例 426



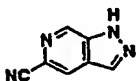
製造例 427



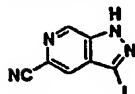
製造例 428



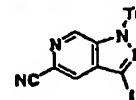
製造例 429



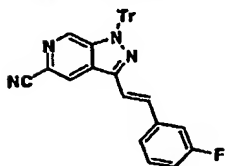
製造例 430



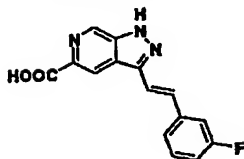
製造例 431



製造例 432



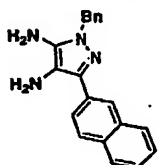
実施例 433



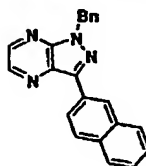
製造例 434



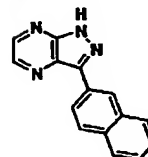
製造例 435



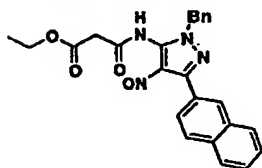
製造例 436



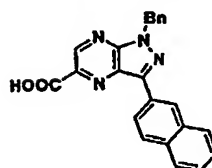
実施例 437



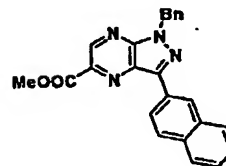
製造例 438



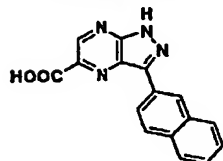
製造例 439



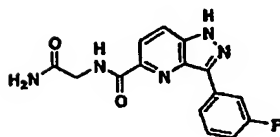
製造例 440



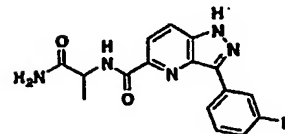
実施例 441



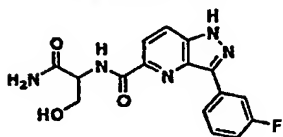
実施例 443



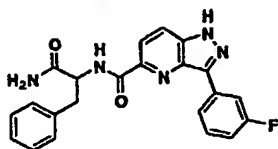
実施例 444



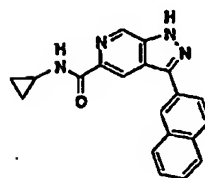
实施例 445



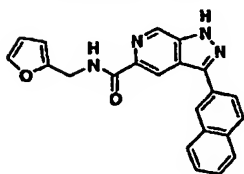
实施例 446



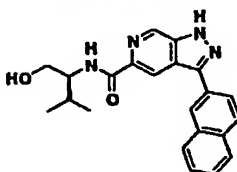
实施例 448



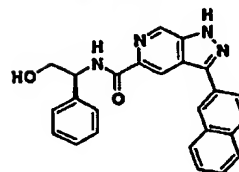
实施例 449



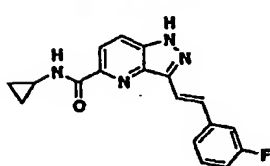
实施例 450



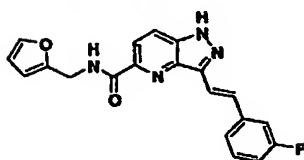
实施例 451



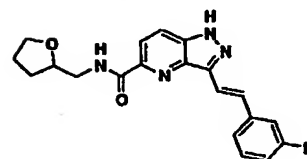
实施例 453



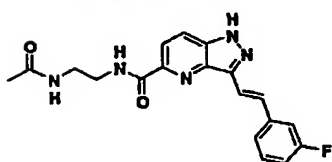
实施例 454



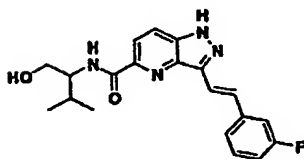
实施例 455



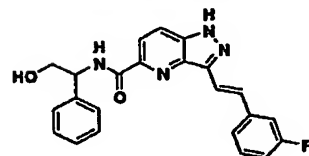
实施例 456



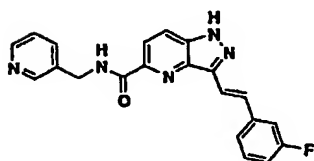
实施例 457



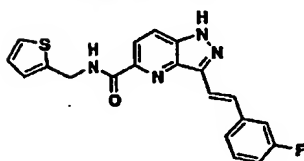
实施例 458



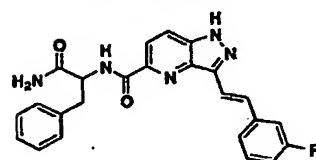
实施例 459



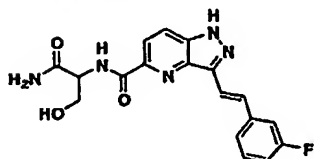
实施例 460



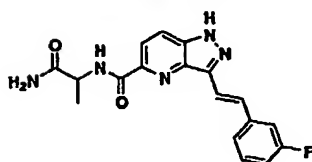
实施例 461



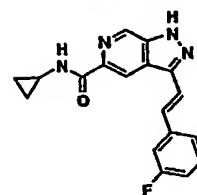
实施例 462



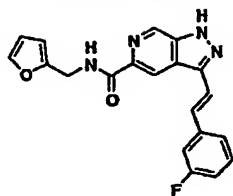
实施例 463



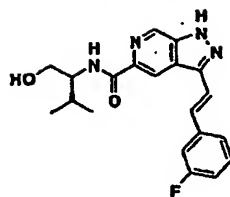
实施例 465



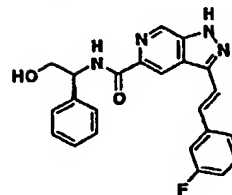
实施例 466



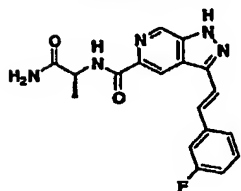
实施例 467



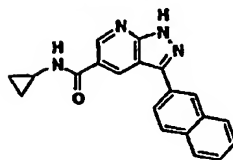
实施例 468



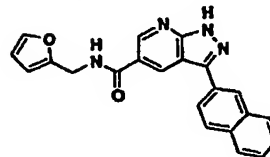
实施例 469



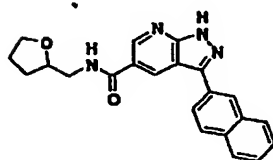
实施例 471



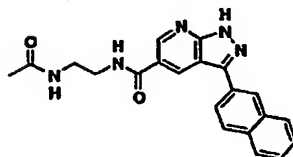
实施例 472



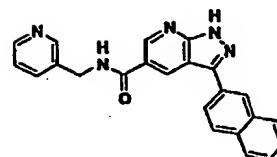
实施例 473



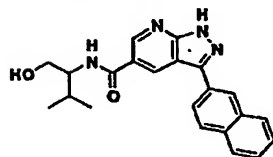
实施例 474



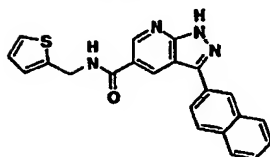
实施例 475



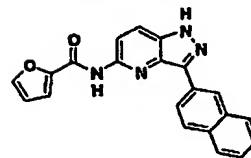
实施例 476



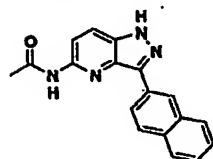
实施例 477



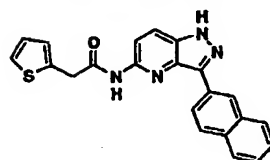
实施例 478



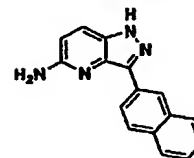
实施例 479



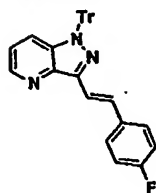
实施例 480



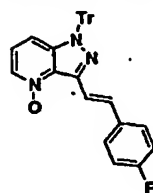
实施例 481



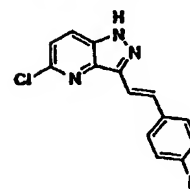
製造例 482



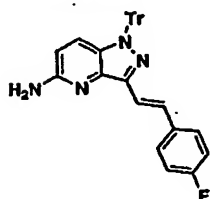
製造例 483



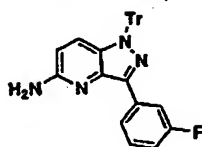
实施例 484



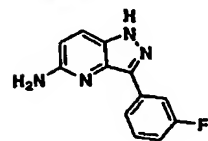
製造例 485



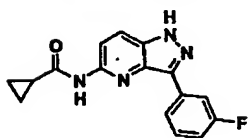
製造例 486



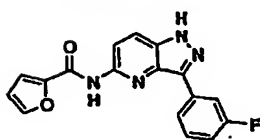
実施例 487



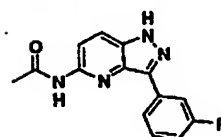
実施例 489



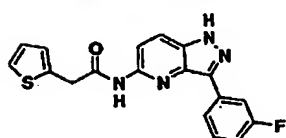
実施例 490



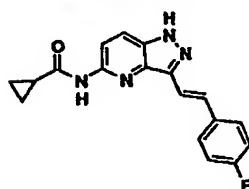
実施例 491



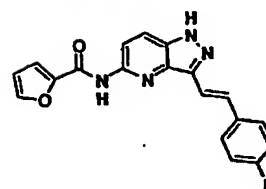
実施例 492



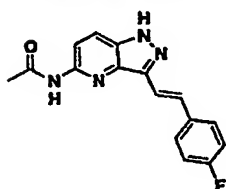
実施例 494



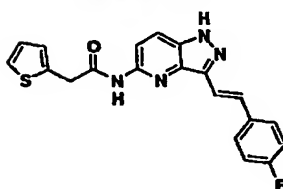
実施例 495



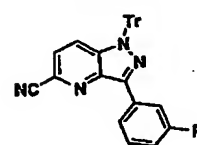
実施例 496



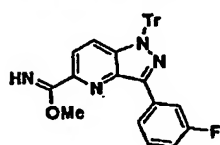
実施例 497



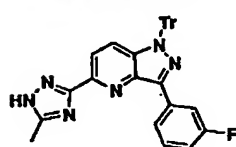
製造例 498



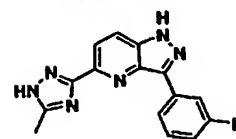
製造例 499



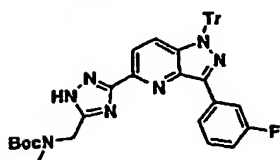
製造例 500



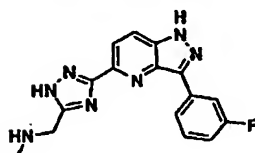
実施例 501



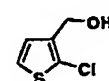
製造例 502



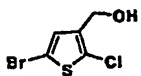
実施例 503



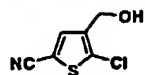
製造例 504



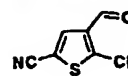
製造例 505



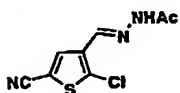
製造例 506



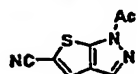
製造例 507



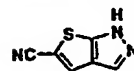
製造例 508



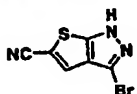
製造例 509



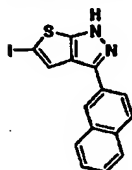
製造例 510



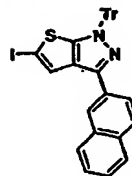
製造例 511



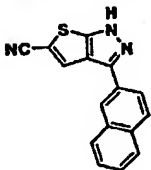
実施例 512



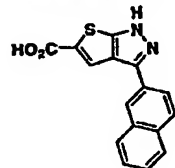
製造例 513



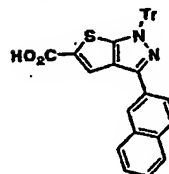
実施例 514



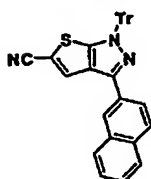
実施例 515



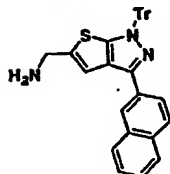
製造例 516



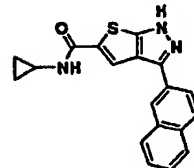
製造例 517



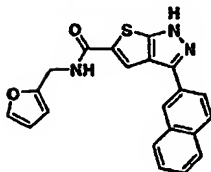
製造例 518



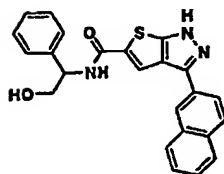
実施例 520



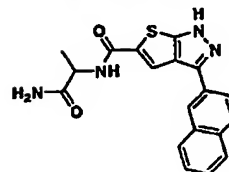
実施例 520



実施例 522

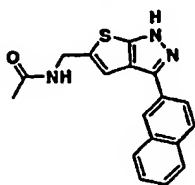


実施例 523

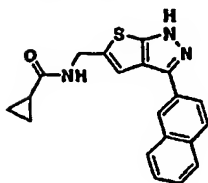




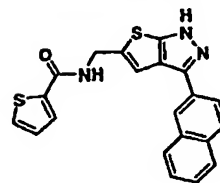
実施例 525



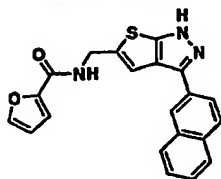
実施例 526



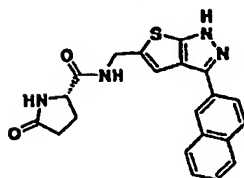
実施例 527



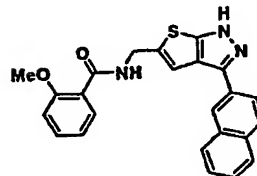
実施例 528



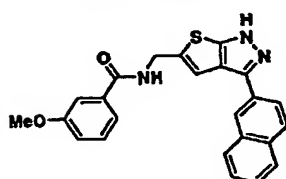
実施例 529



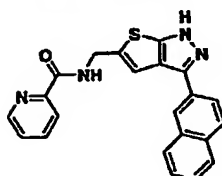
実施例 530



実施例 531



実施例 532



製造例 533



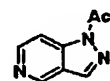
製造例 534



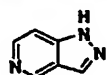
製造例 535



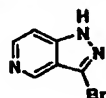
製造例 536



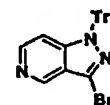
製造例 537



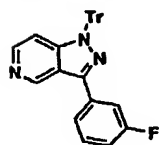
製造例 538



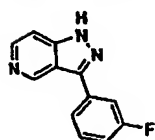
製造例 539



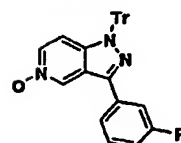
製造例 540



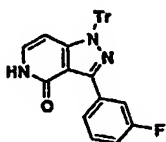
実施例 541



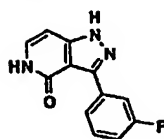
製造例 542



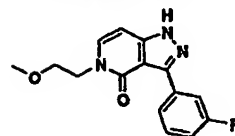
製造例 543



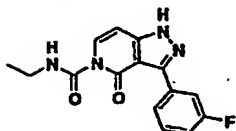
実施例 544



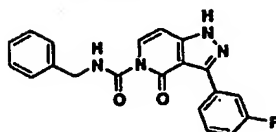
実施例 545



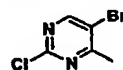
実施例 546



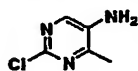
実施例 547



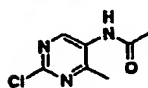
製造例 548



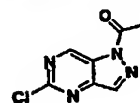
製造例 549



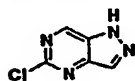
製造例 550



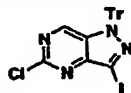
製造例 551



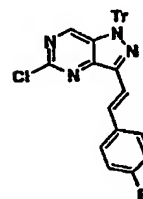
製造例 552



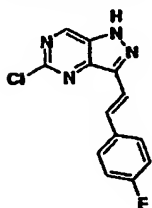
製造例 553



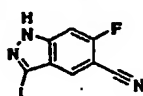
製造例 554



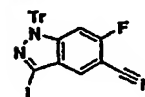
実施例 555



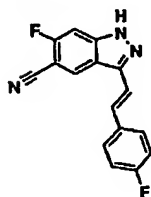
製造例 556



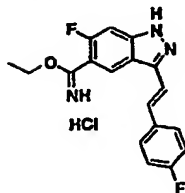
製造例 557



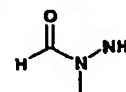
実施例 558



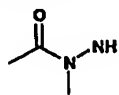
実施例 559



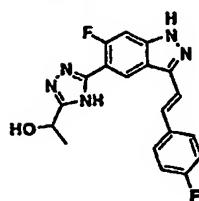
製造例 560



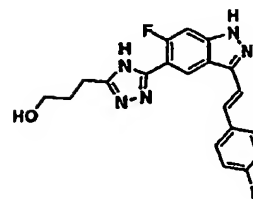
製造例 561



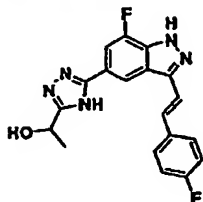
実施例 563



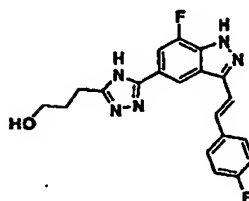
実施例 564



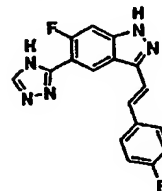
実施例 565



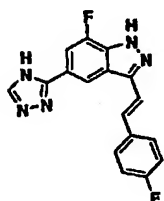
実施例 566



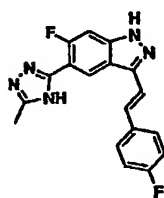
実施例 567



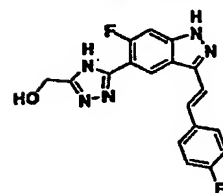
実施例 568



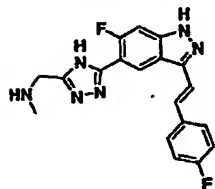
実施例 569



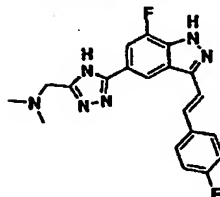
実施例 570



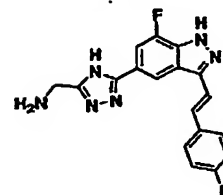
実施例 571



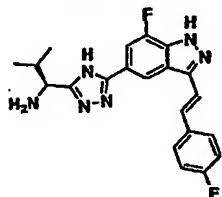
実施例 572



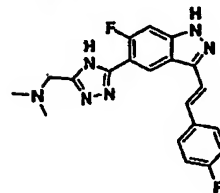
実施例 573



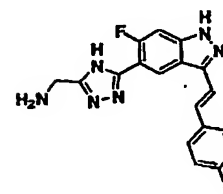
実施例 574



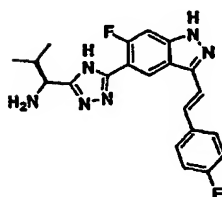
実施例 575



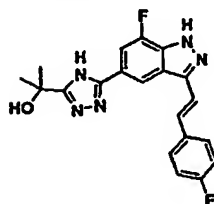
実施例 576



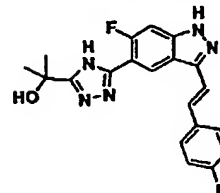
実施例 577



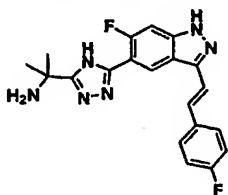
実施例 578



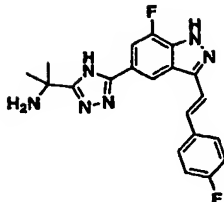
実施例 579



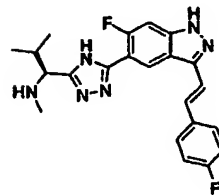
实施例 580



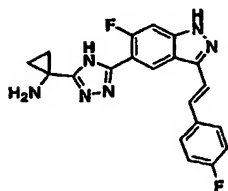
实施例 581



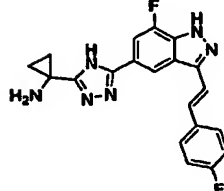
实施例 582



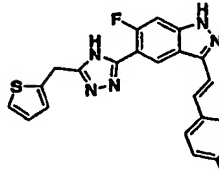
实施例 583



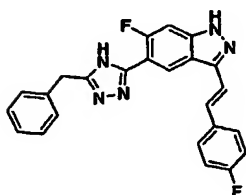
实施例 584



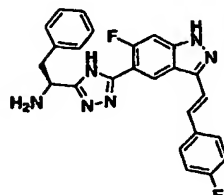
实施例 585



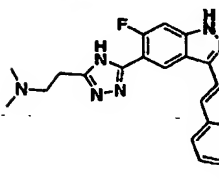
实施例 586



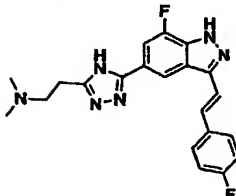
实施例 587



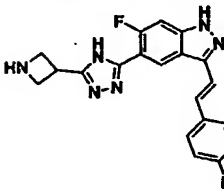
实施例 588



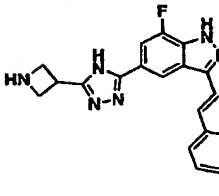
实施例 589



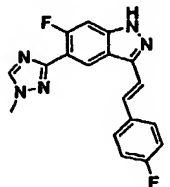
实施例 590



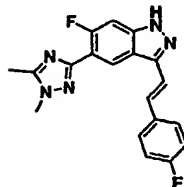
实施例 591



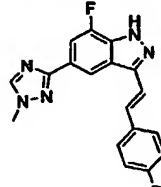
实施例 592



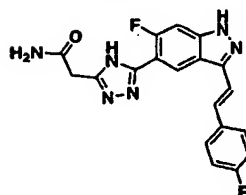
实施例 593



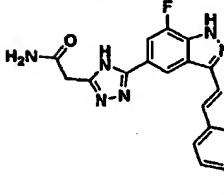
实施例 594



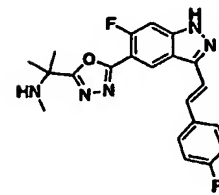
实施例 595



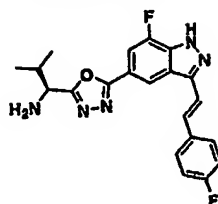
实施例 596



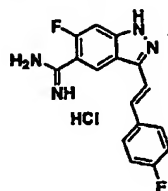
实施例 597



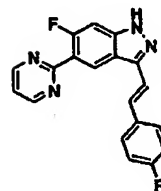
实施例 598



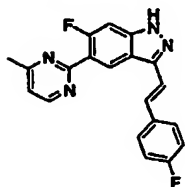
实施例 599



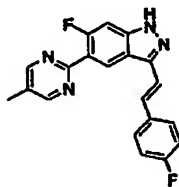
实施例 600



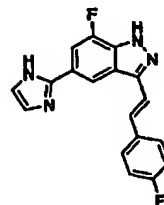
实施例 601



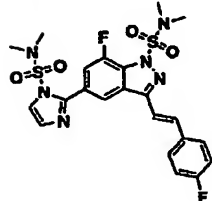
实施例 602



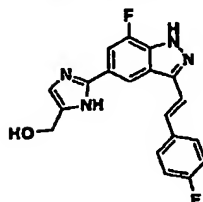
实施例 603



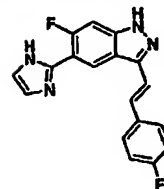
製造例 604



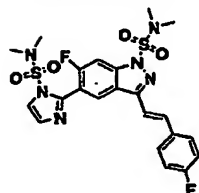
实施例 605



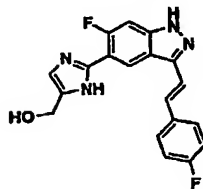
实施例 606



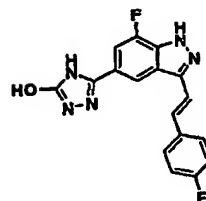
製造例 607



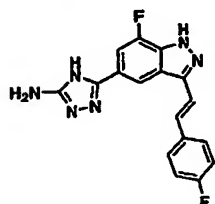
实施例 608



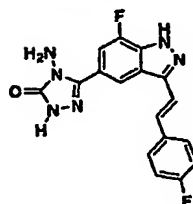
实施例 609



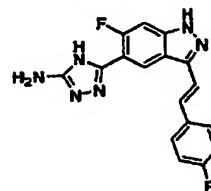
实施例 610



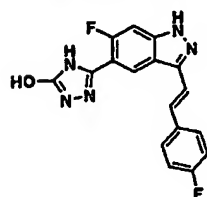
实施例 611



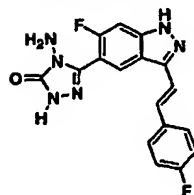
实施例 612



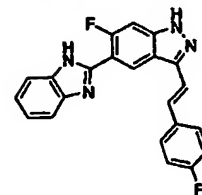
实施例 613



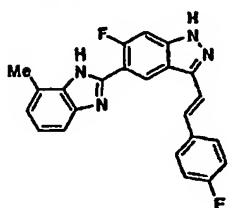
实施例 614



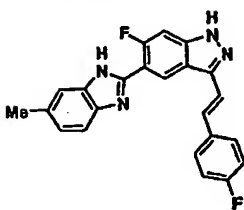
实施例 615



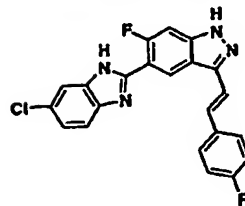
実施例 617



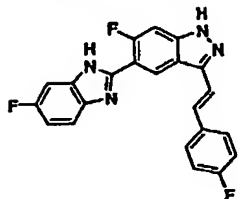
実施例 618



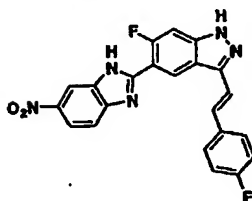
実施例 619



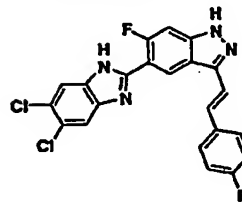
実施例 620



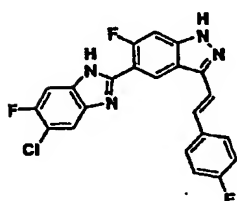
実施例 621



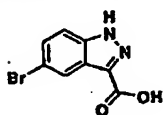
実施例 622



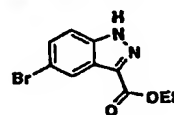
実施例 623



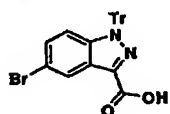
製造例 624



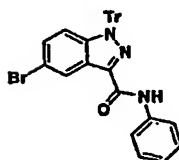
製造例 625



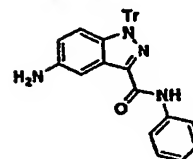
製造例 626



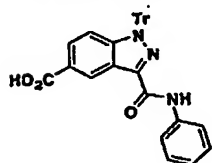
製造例 627



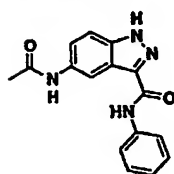
製造例 628



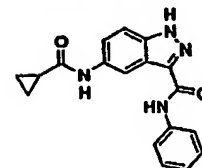
製造例 629



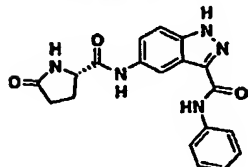
実施例 631



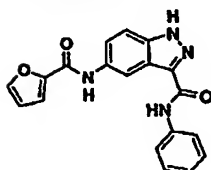
実施例 632



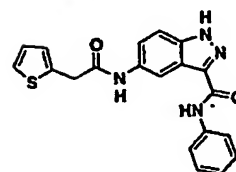
実施例 633



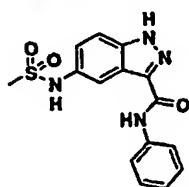
実施例 634



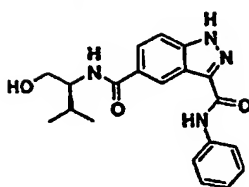
実施例 635



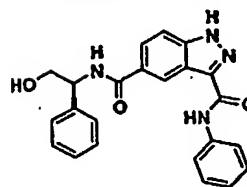
実施例 636



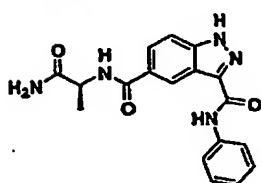
実施例 638



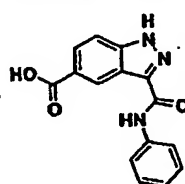
実施例 639



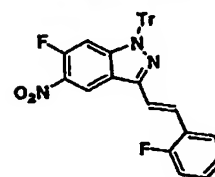
実施例 640



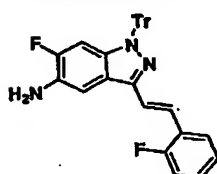
実施例 641



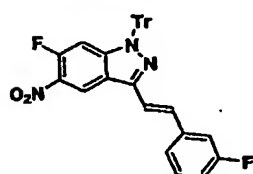
製造例 642



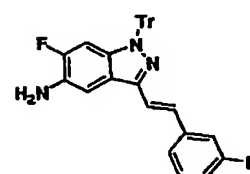
製造例 643



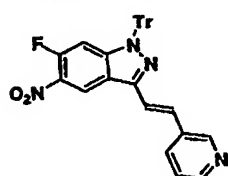
製造例 644



製造例 645



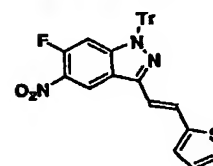
製造例 646



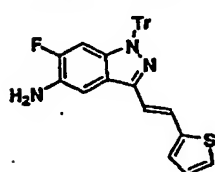
製造例 647



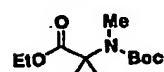
製造例 648



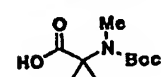
製造例 649



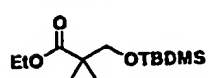
製造例 650



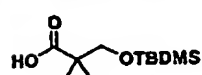
製造例 651



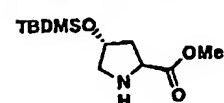
製造例 652



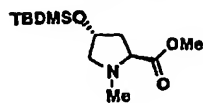
製造例 653



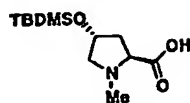
製造例 654



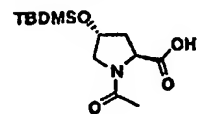
製造例 655



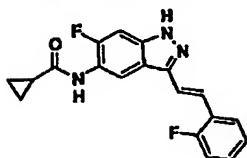
製造例 656



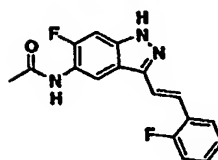
製造例 657



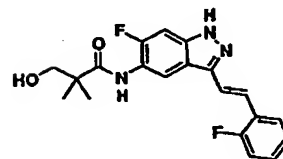
実施例 659



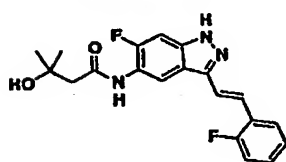
実施例 660



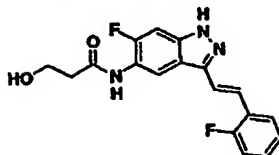
実施例 661



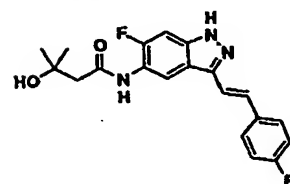
実施例 662



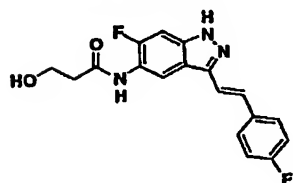
実施例 663



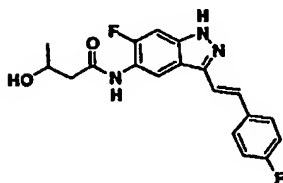
実施例 664



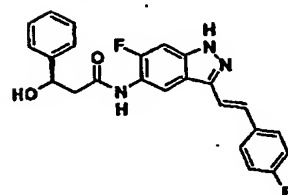
実施例 665



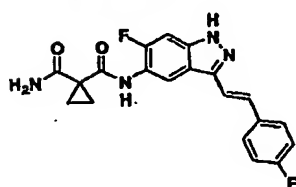
実施例 666



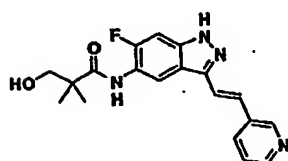
実施例 667



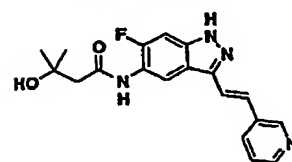
実施例 668



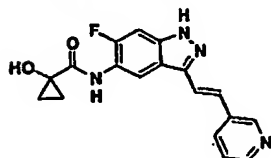
実施例 669



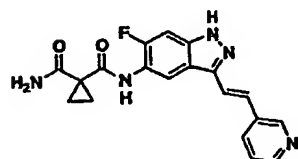
実施例 670



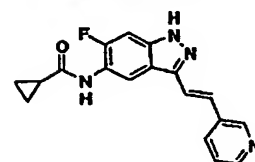
実施例 671



実施例 672

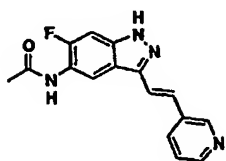


実施例 673

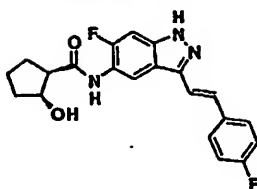




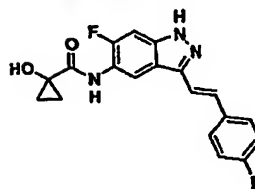
実施例 674



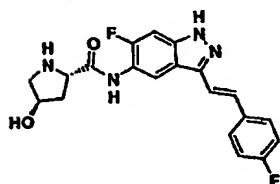
実施例 675



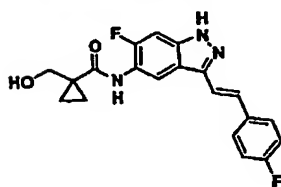
実施例 676



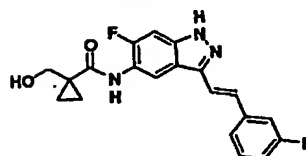
実施例 677



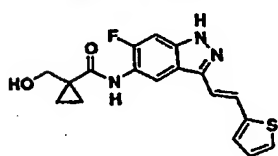
実施例 678



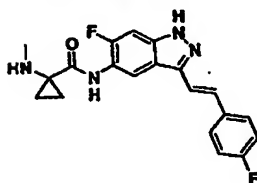
実施例 679



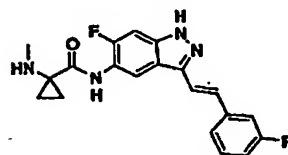
実施例 680



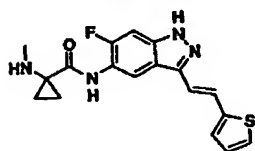
実施例 681



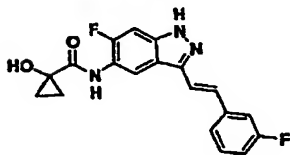
実施例 682



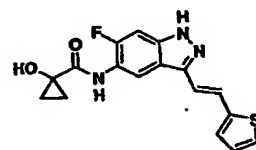
実施例 683



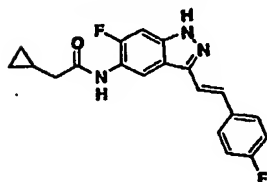
実施例 684



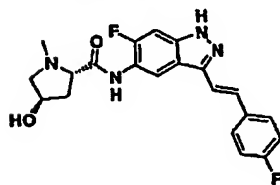
実施例 685



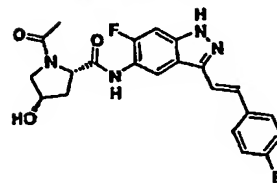
実施例 686



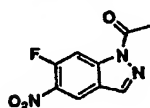
実施例 687



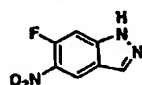
実施例 688



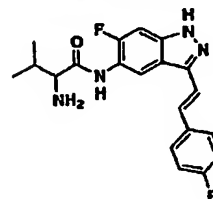
製造例 689



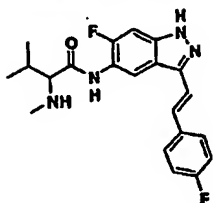
製造例 690



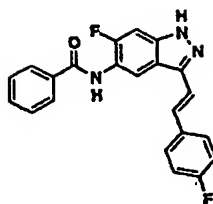
実施例 692



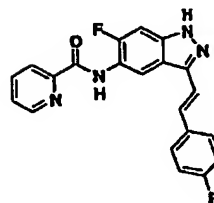
实施例 693



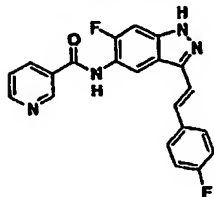
实施例 694



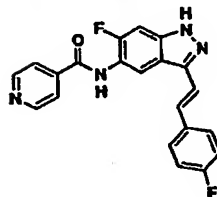
实施例 695



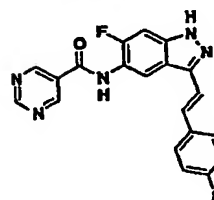
实施例 696



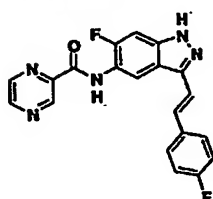
实施例 697



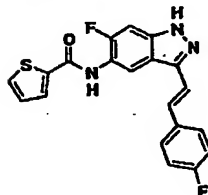
实施例 698



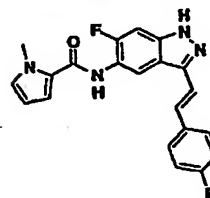
实施例 699



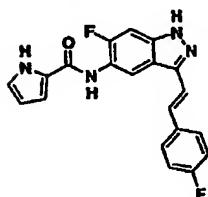
实施例 700



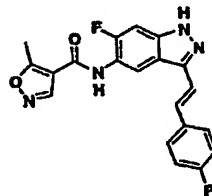
实施例 701



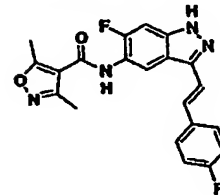
实施例 702



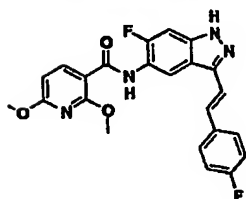
实施例 703



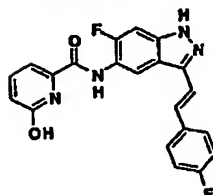
实施例 704



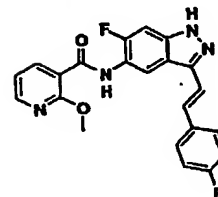
实施例 705



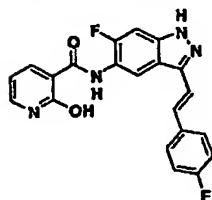
实施例 706



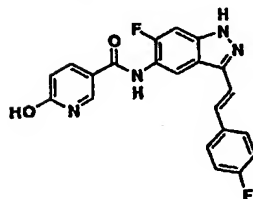
实施例 707



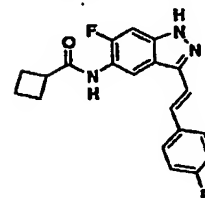
实施例 708



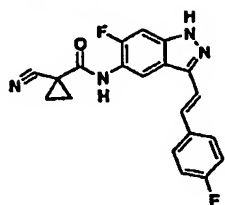
实施例 709



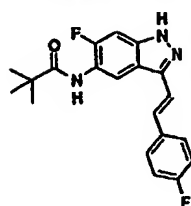
实施例 710



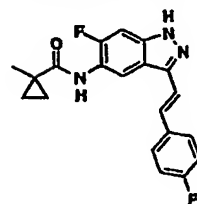
实施例 711



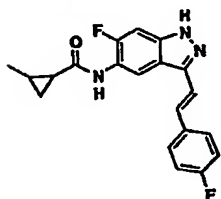
实施例 712



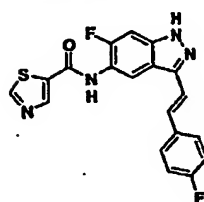
实施例 713



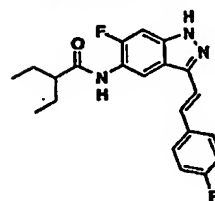
实施例 714



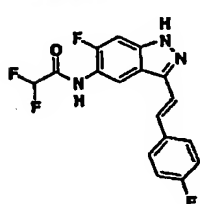
实施例 715



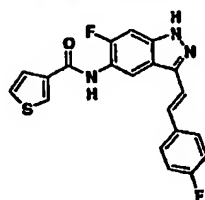
实施例 716



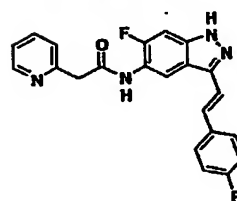
实施例 717



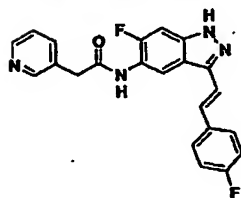
实施例 718



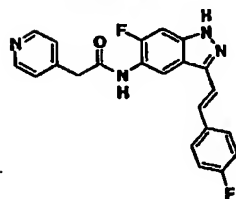
实施例 719



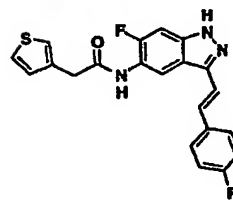
实施例 720



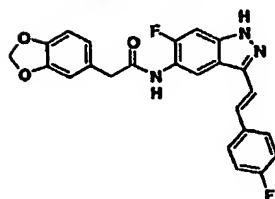
实施例 721



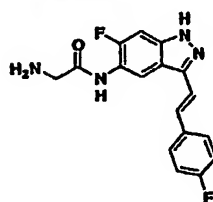
实施例 722



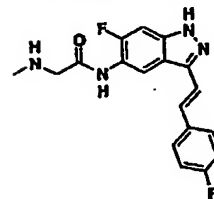
实施例 723



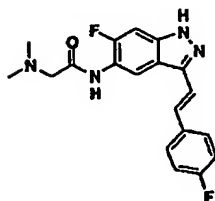
实施例 724



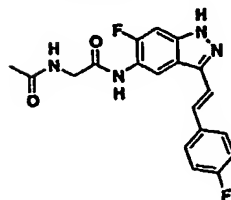
实施例 725



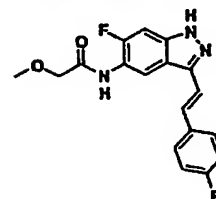
实施例 726



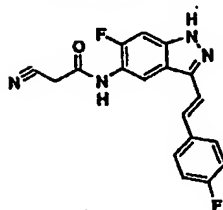
实施例 727



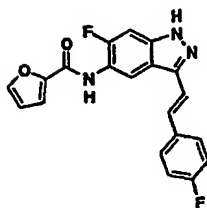
实施例 728



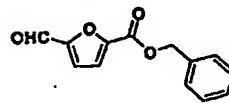
実施例 729



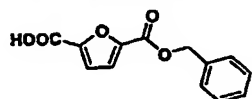
実施例 730



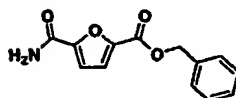
製造例 731



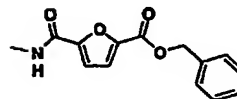
製造例 732



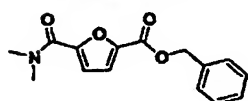
製造例 733



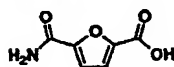
製造例 734



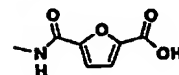
製造例 735



製造例 736



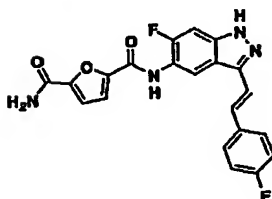
製造例 737



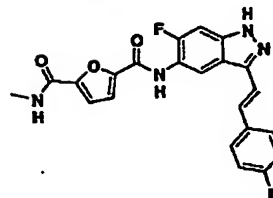
製造例 738



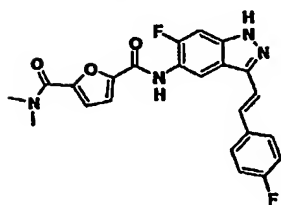
実施例 740



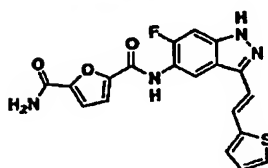
実施例 741



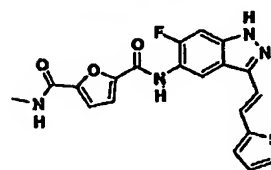
実施例 742



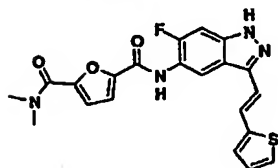
実施例 743



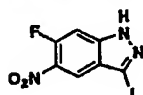
実施例 744



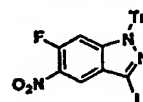
実施例 745



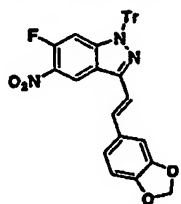
製造例 746



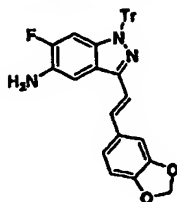
製造例 747



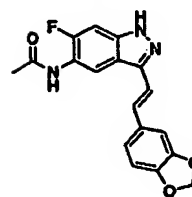
製造例 748



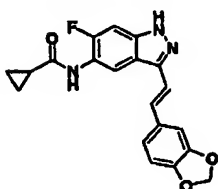
製造例 749



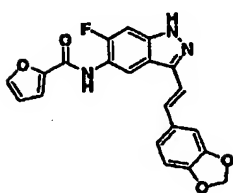
実施例 751



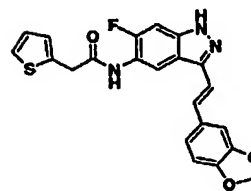
実施例 752



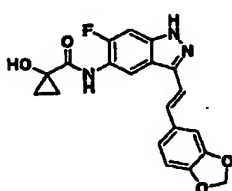
実施例 753



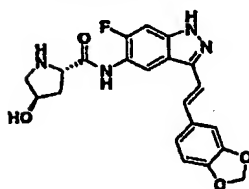
実施例 754



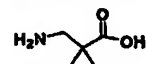
実施例 755



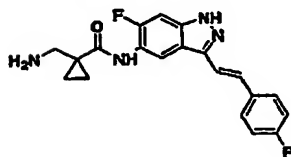
実施例 756



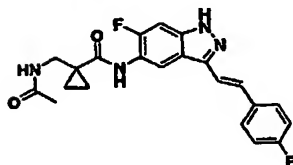
製造例 757



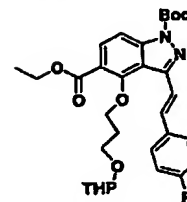
実施例 758



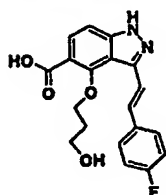
実施例 759



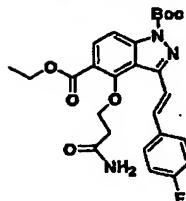
製造例 760



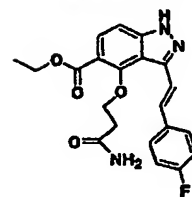
実施例 761



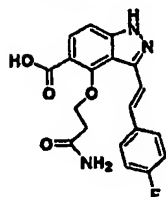
製造例 762



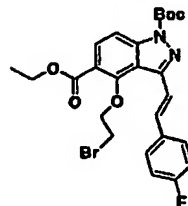
実施例 763



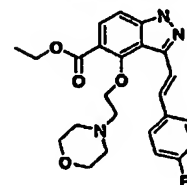
実施例 764



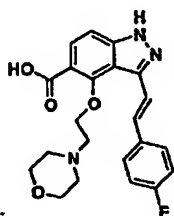
製造例 765



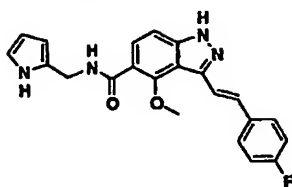
実施例 766



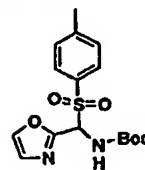
実施例 767



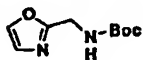
実施例 768



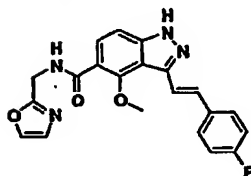
製造例 769



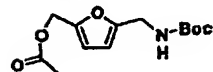
製造例 770



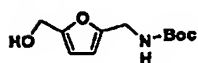
実施例 771



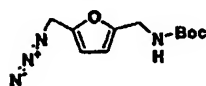
製造例 772



製造例 773



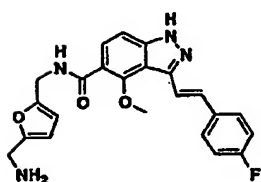
製造例 774



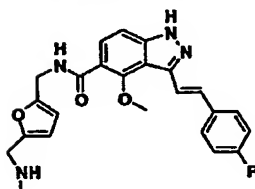
製造例 775



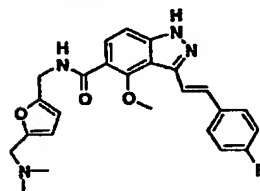
実施例 776



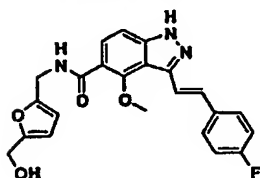
実施例 777



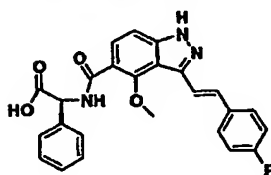
実施例 778



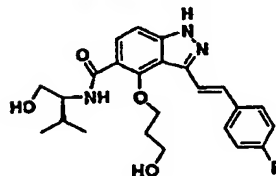
実施例 779



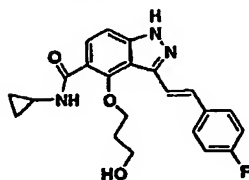
実施例 780



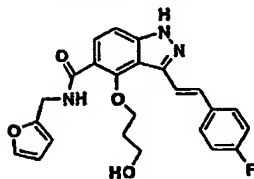
実施例 782



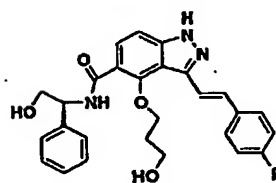
実施例 783



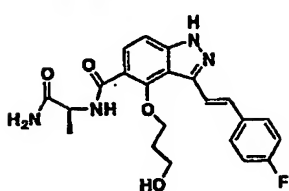
実施例 784



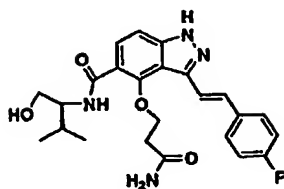
実施例 785



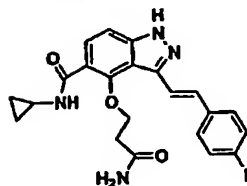
实施例 786



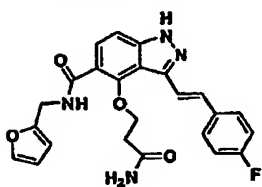
实施例 787



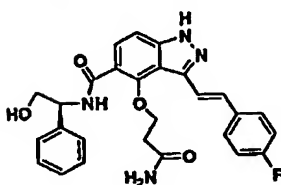
实施例 788



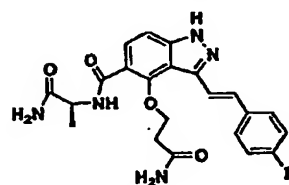
实施例 789



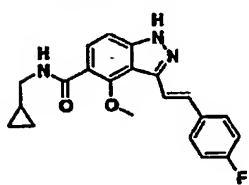
实施例 790



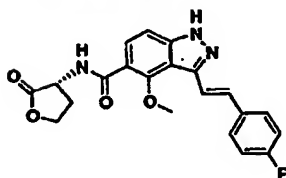
实施例 791



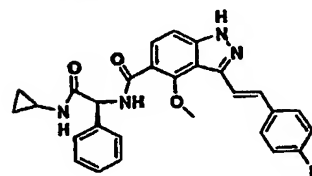
实施例 792



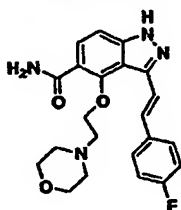
实施例 793



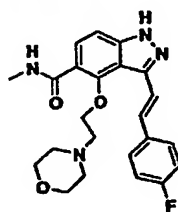
实施例 794



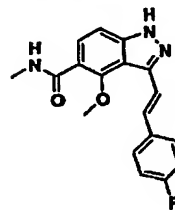
实施例 796



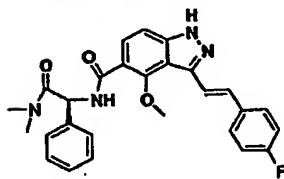
实施例 797



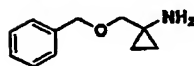
实施例 798



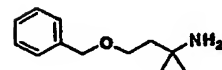
实施例 799



製造例 800



製造例 801



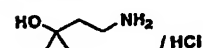
製造例 802



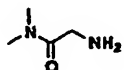
製造例 803



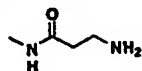
製造例 804



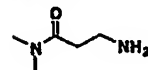
製造例 805



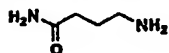
製造例 807



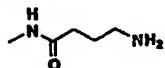
製造例 808



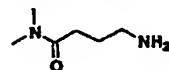
製造例 809



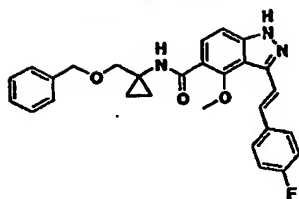
製造例 810



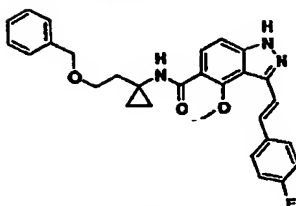
製造例 811



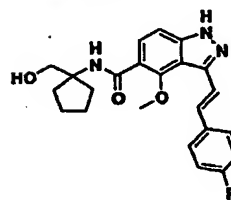
実施例 813



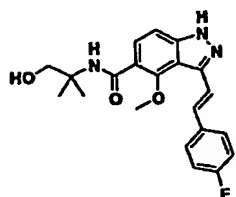
実施例 814



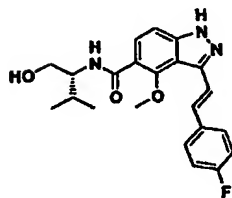
実施例 815



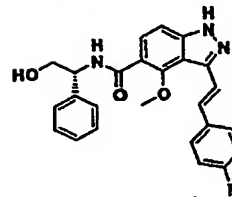
実施例 816



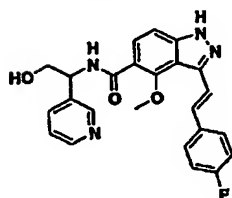
実施例 817



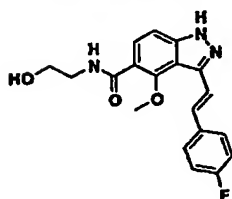
実施例 818



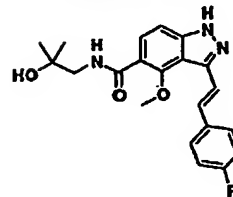
実施例 819



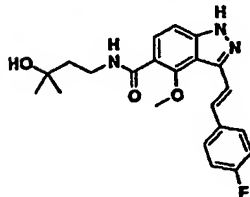
実施例 820



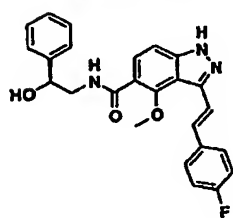
実施例 821



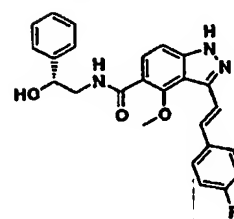
実施例 822



実施例 823

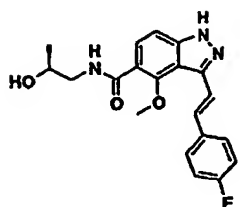


実施例 824

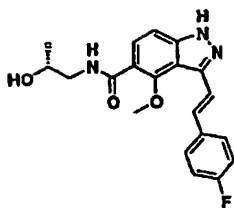




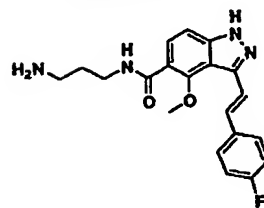
实施例 825



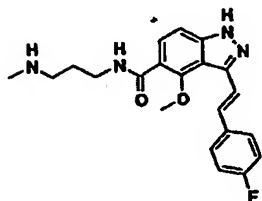
实施例 826



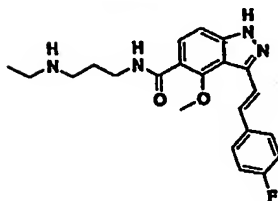
实施例 827



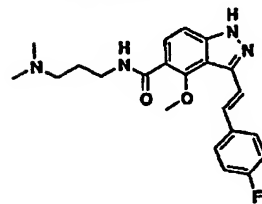
实施例 828



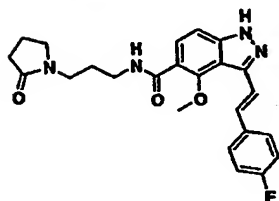
实施例 829



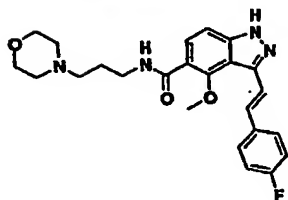
实施例 830



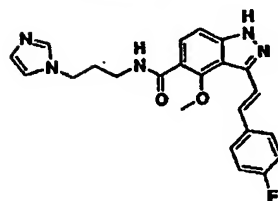
实施例 831



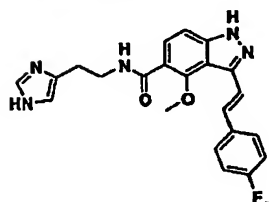
实施例 832



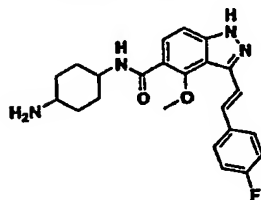
实施例 833



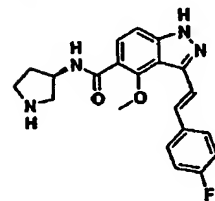
实施例 834



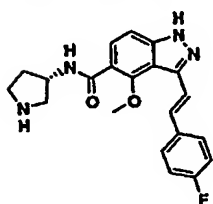
实施例 835



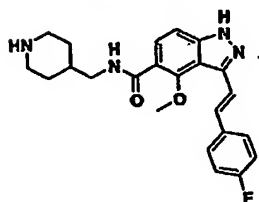
实施例 836



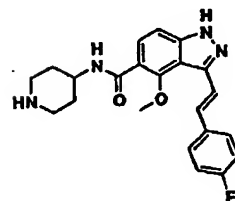
实施例 837



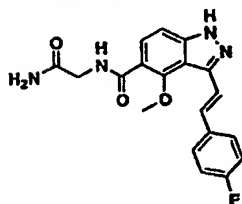
实施例 838



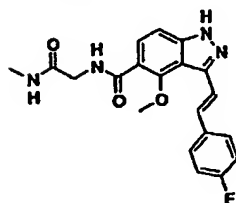
实施例 839



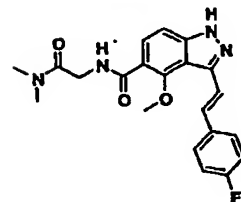
实施例 840



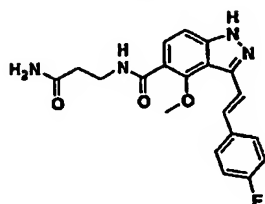
实施例 841



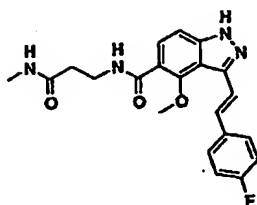
实施例 842



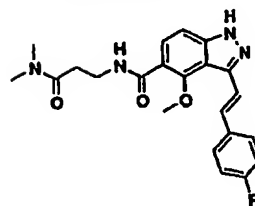
实施例 843



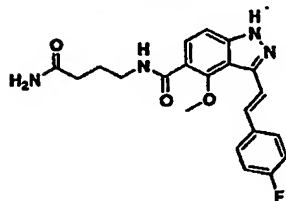
实施例 845



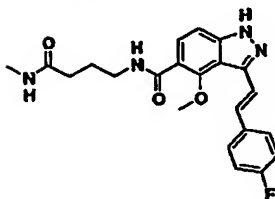
实施例 846



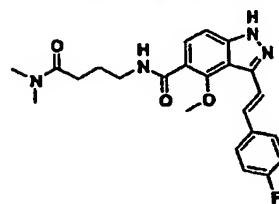
实施例 847



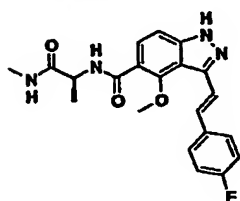
实施例 848



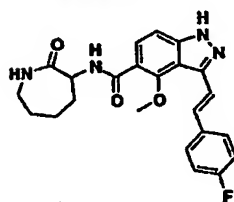
实施例 849



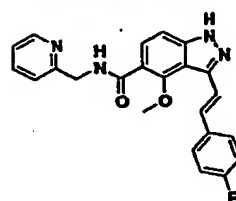
实施例 850



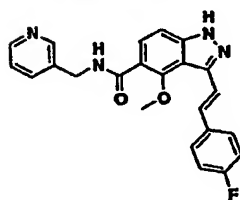
实施例 851



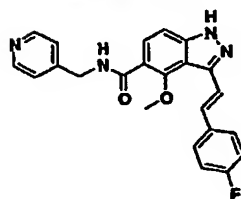
实施例 852



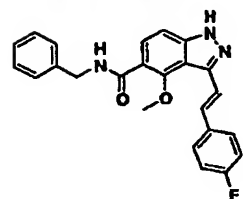
实施例 853



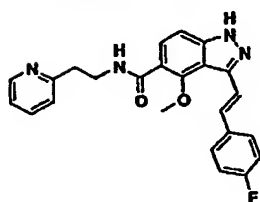
实施例 854



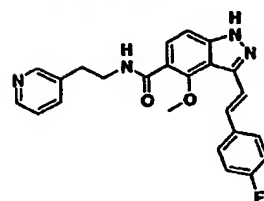
实施例 855



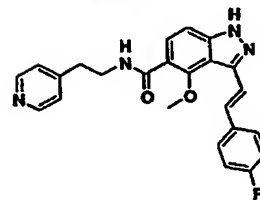
实施例 856



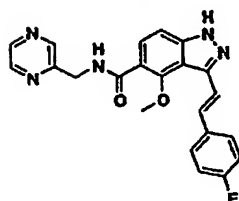
实施例 857



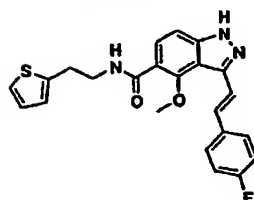
实施例 858



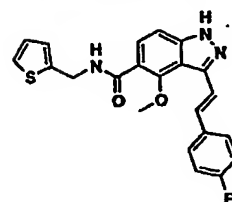
实施例 859



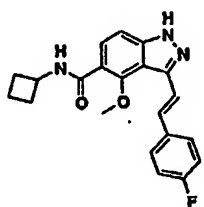
实施例 860



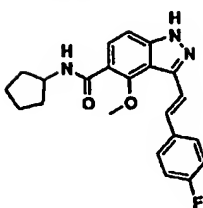
实施例 861



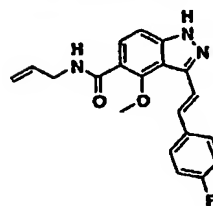
实施例 862



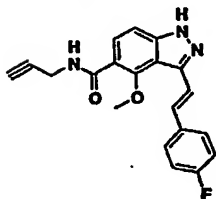
实施例 863



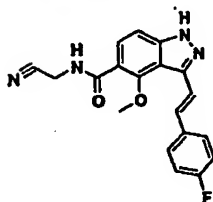
实施例 864



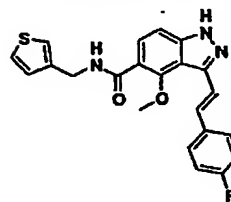
实施例 865



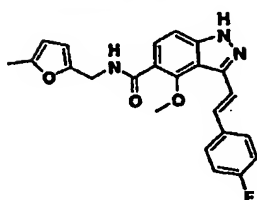
实施例 866



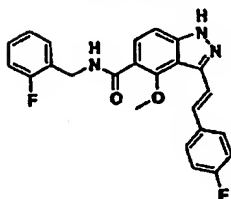
实施例 867



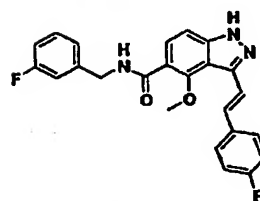
实施例 868



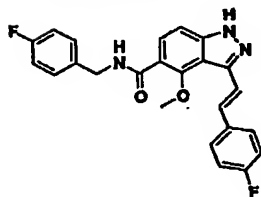
实施例 869



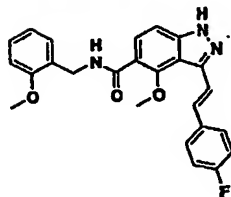
实施例 870



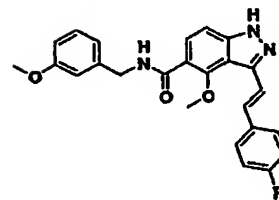
实施例 871



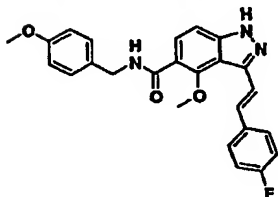
实施例 872



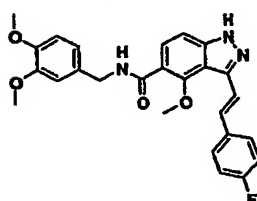
实施例 873



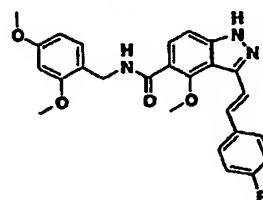
实施例 874



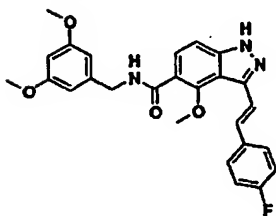
实施例 875



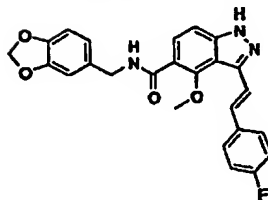
实施例 876



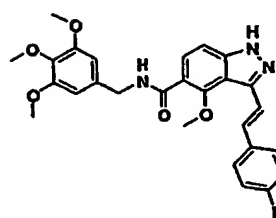
实施例 877



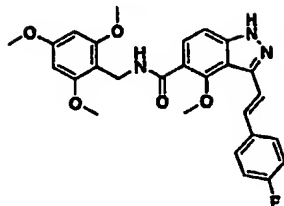
实施例 878



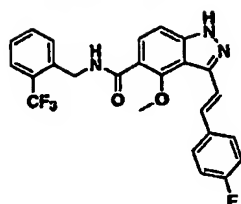
实施例 879



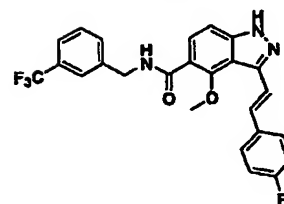
实施例 880



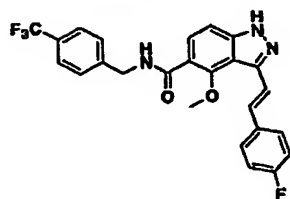
实施例 881



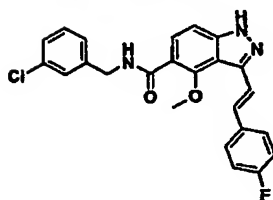
实施例 882



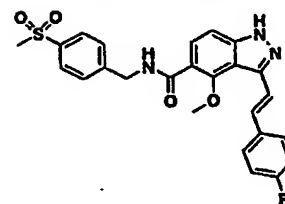
实施例 883



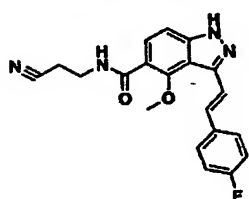
实施例 884



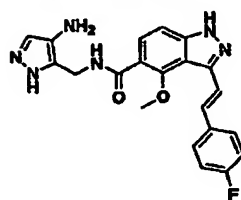
实施例 885



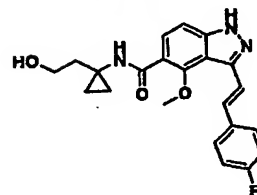
实施例 886



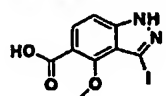
实施例 887



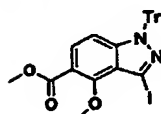
实施例 888



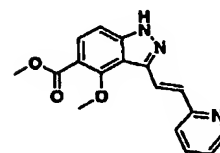
製造例 889



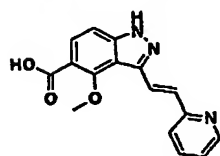
製造例 890



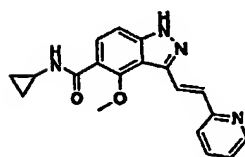
实施例 891



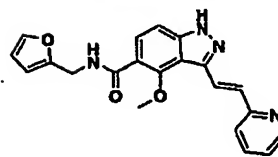
实施例 892



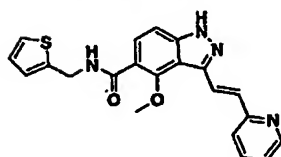
实施例 894



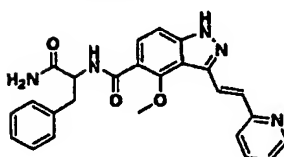
实施例 895



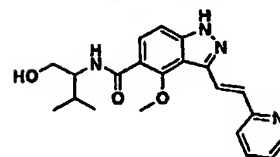
实施例 896



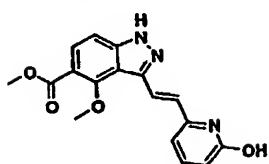
实施例 897



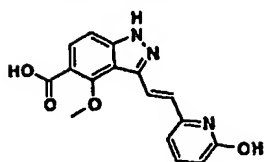
实施例 898



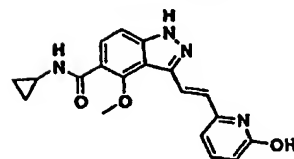
实施例 899



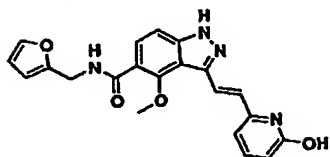
实施例 900



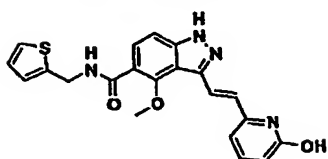
实施例 902



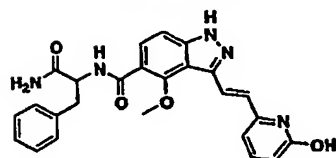
实施例 903



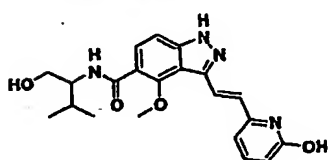
实施例 904



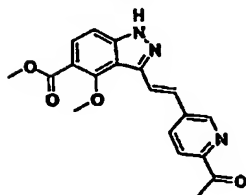
实施例 905



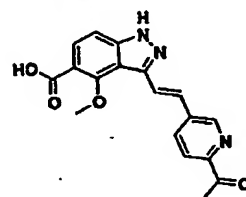
实施例 906



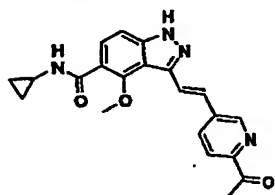
实施例 907



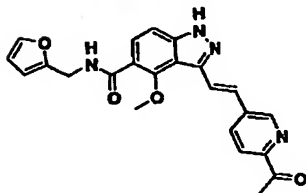
实施例 908



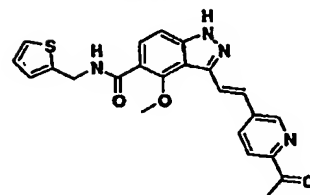
实施例 910



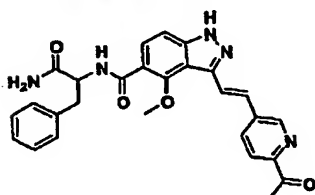
实施例 911



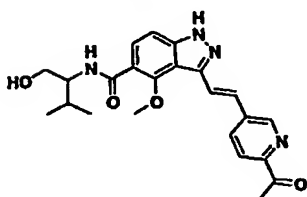
实施例 912



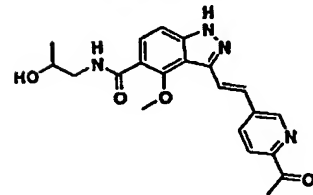
实施例 913



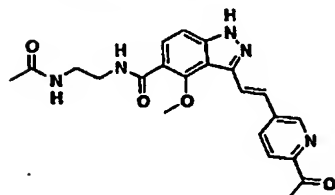
实施例 914



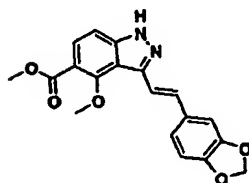
实施例 915



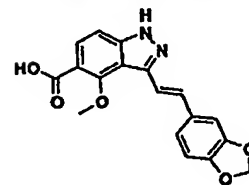
实施例 916



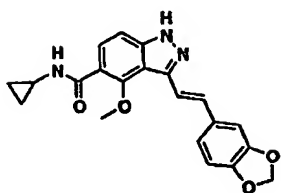
实施例 917



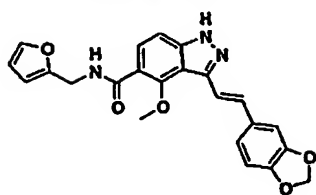
实施例 918



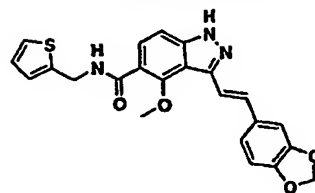
实施例 920



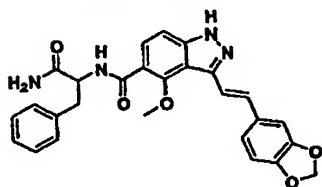
实施例 921



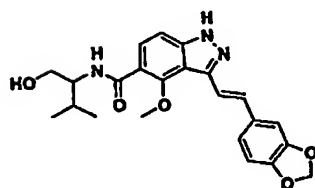
实施例 922



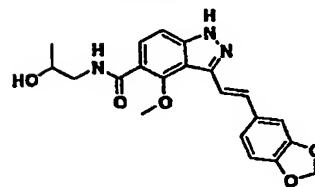
实施例 923



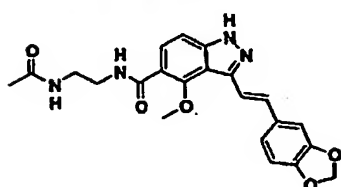
实施例 924



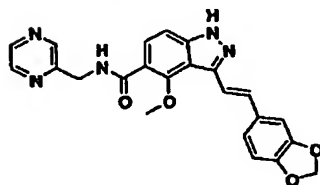
实施例 925



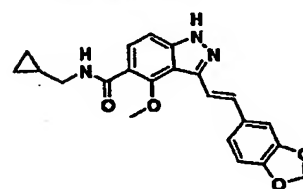
实施例 926



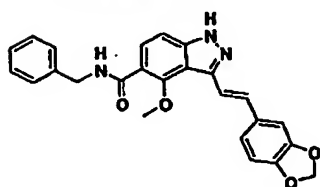
实施例 927



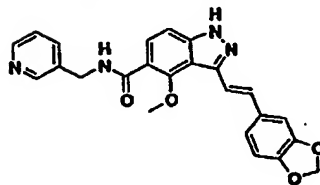
实施例 928



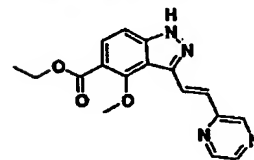
实施例 929



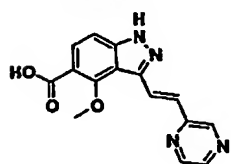
实施例 930



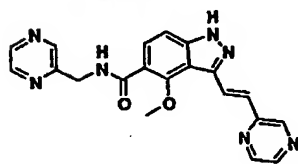
实施例 931



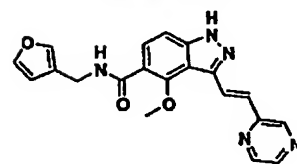
实施例 932



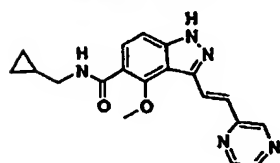
实施例 934



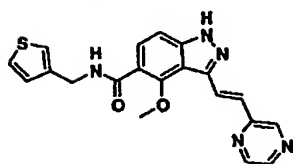
实施例 935



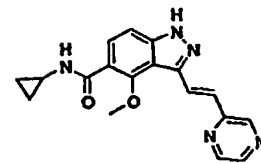
实施例 936



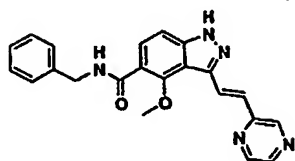
实施例 937



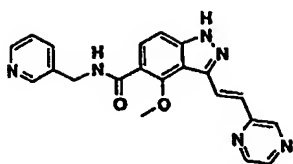
实施例 938



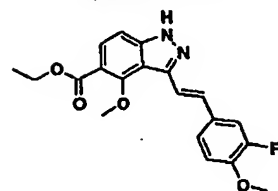
实施例 939



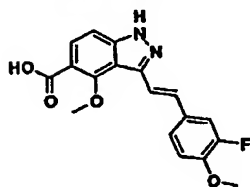
实施例 940



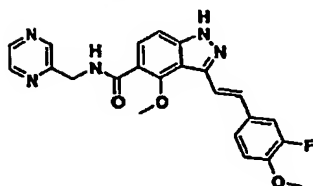
实施例 941



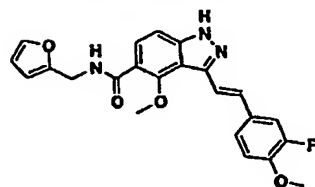
实施例 942



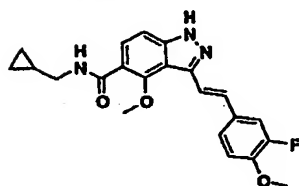
实施例 944



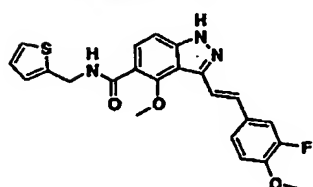
实施例 945



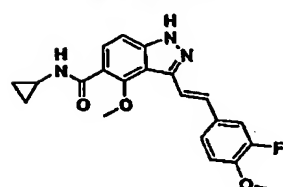
实施例 946



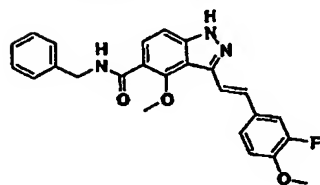
实施例 947



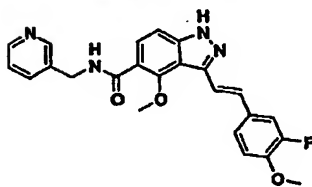
实施例 948



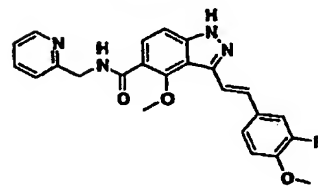
实施例 949



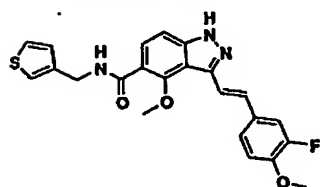
实施例 950



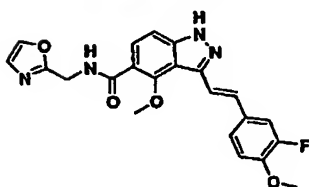
实施例 951



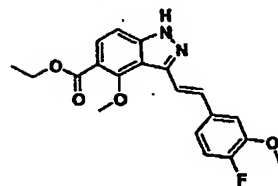
实施例 952



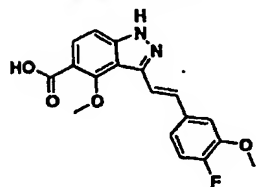
实施例 953



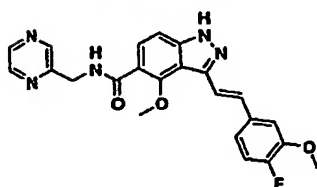
实施例 954



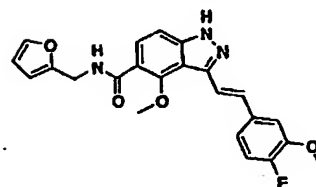
实施例 955



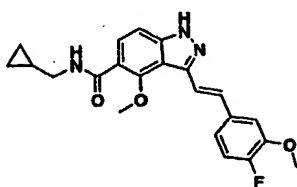
实施例 957



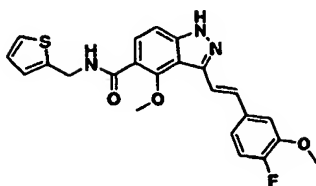
实施例 958



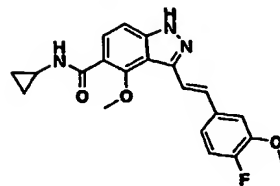
实施例 959



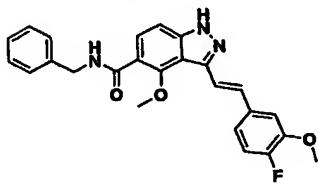
实施例 960



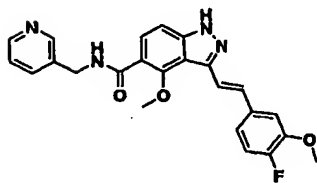
实施例 961



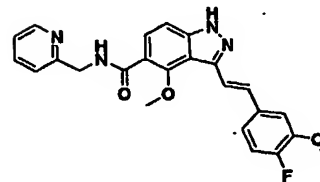
实施例 962



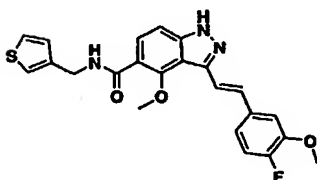
实施例 963



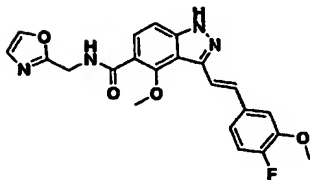
实施例 964



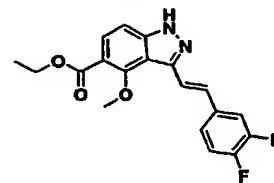
实施例 965



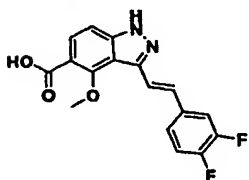
实施例 966



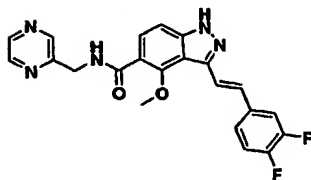
实施例 967



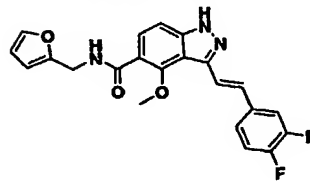
实施例 968



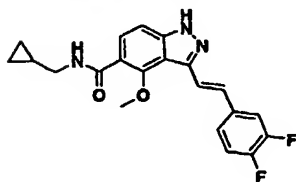
实施例 970



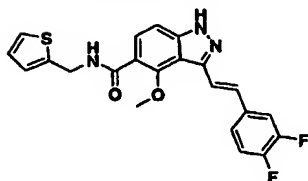
实施例 971



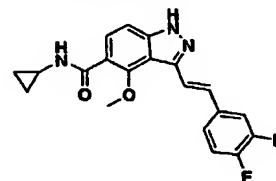
实施例 972



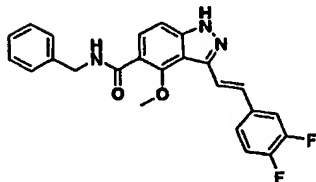
实施例 973



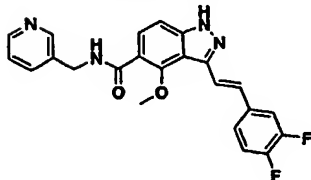
实施例 974



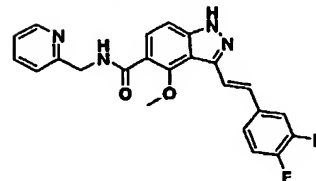
实施例 975



实施例 976

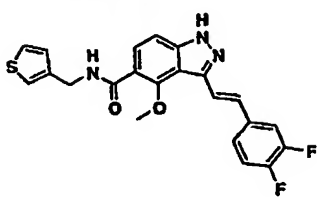


实施例 977

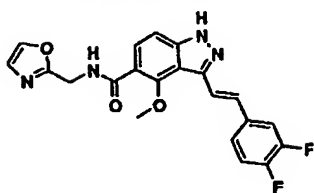




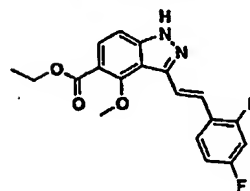
实施例 978



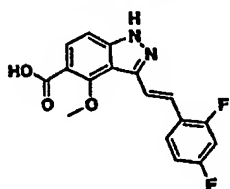
实施例 979



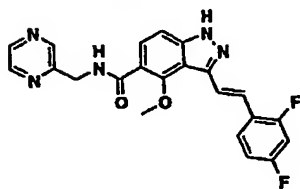
实施例 980



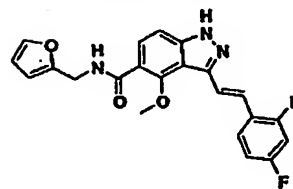
实施例 981



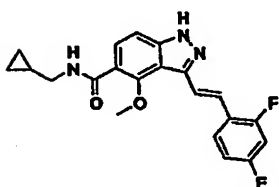
实施例 983



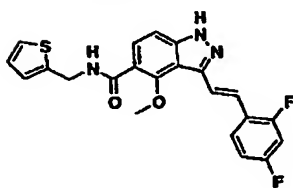
实施例 984



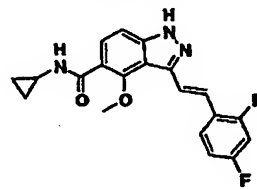
实施例 985



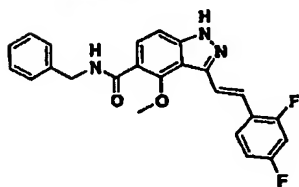
实施例 986



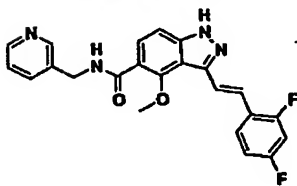
实施例 987



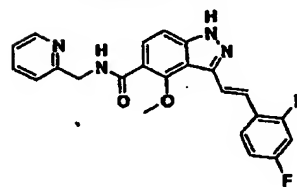
实施例 988



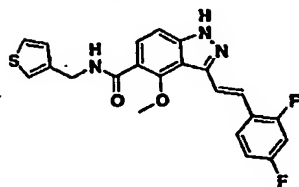
实施例 989



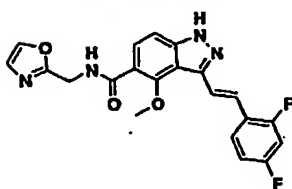
实施例 990



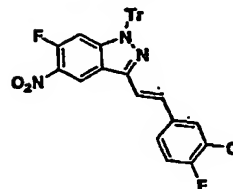
实施例 991



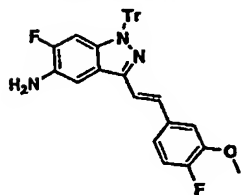
实施例 992



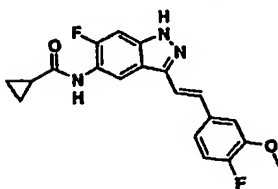
製造例 993



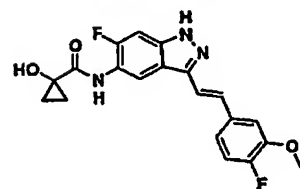
製造例 994



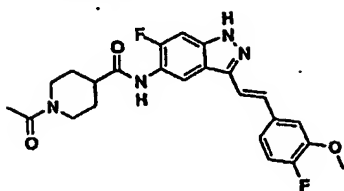
实施例 996



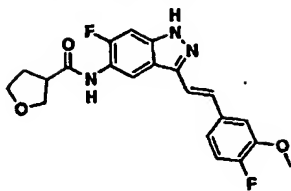
实施例 997



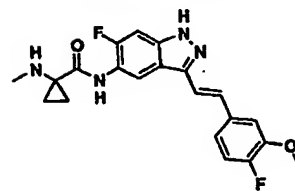
实施例 998



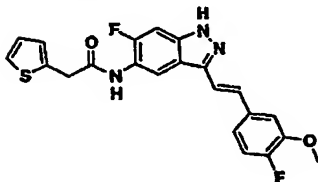
实施例 999



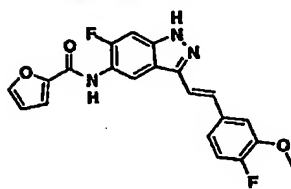
实施例 1000



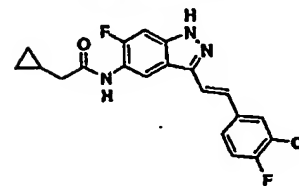
实施例 1001



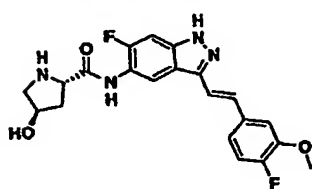
实施例 1002



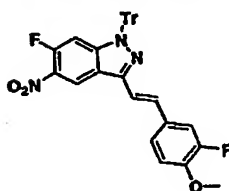
实施例 1003



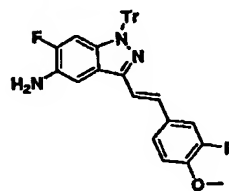
实施例 1004



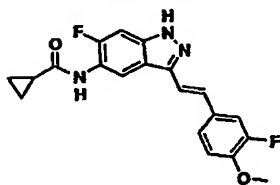
製造例 1005



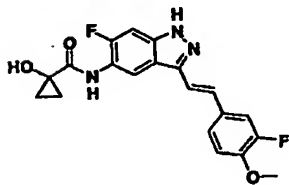
製造例 1006



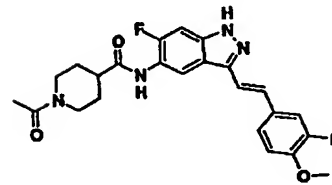
实施例 1008



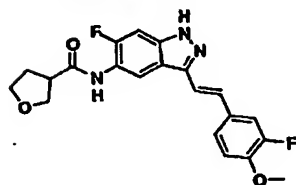
实施例 1009



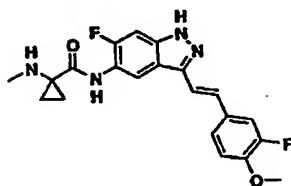
实施例 1010



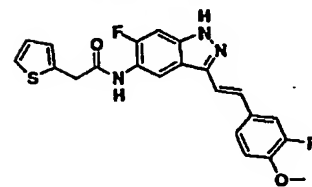
实施例 1011



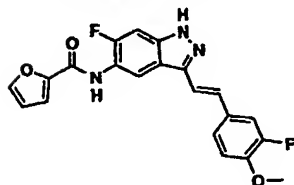
实施例 1012



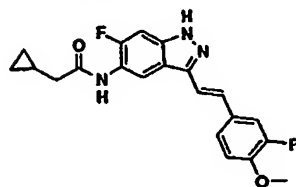
实施例 1013



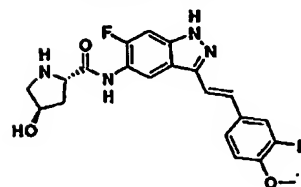
实施例 1014



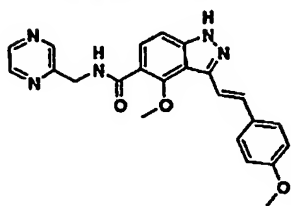
实施例 1015



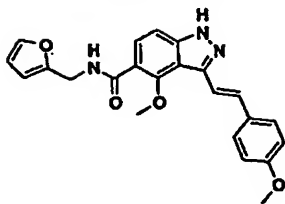
实施例 1016



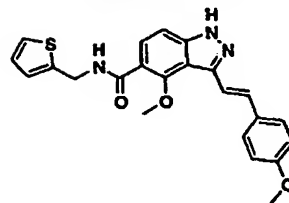
实施例 1018



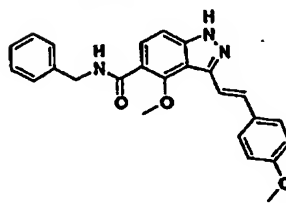
实施例 1019



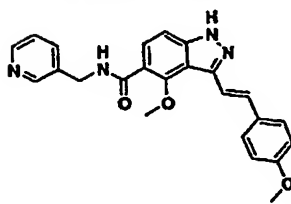
实施例 1020



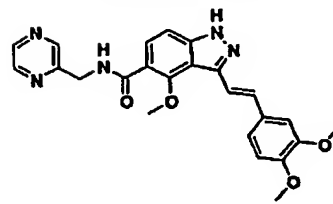
实施例 1021



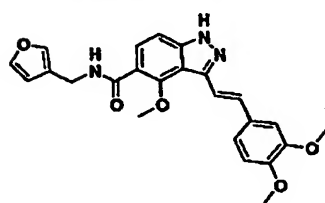
实施例 1022



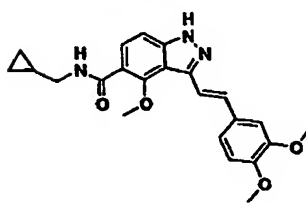
实施例 1023



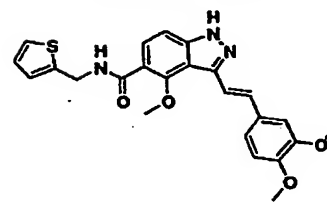
实施例 1024



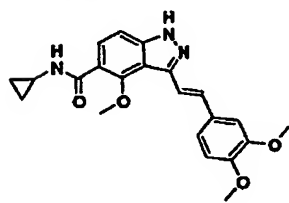
实施例 1025



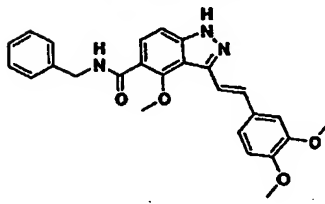
实施例 1026



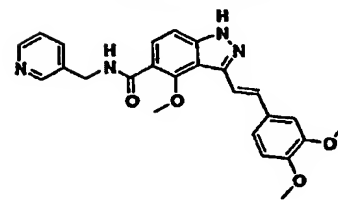
实施例 1027



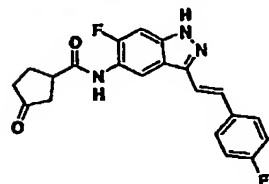
实施例 1028



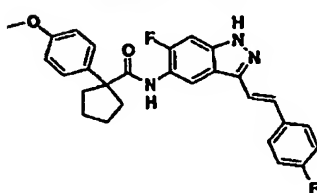
实施例 1029



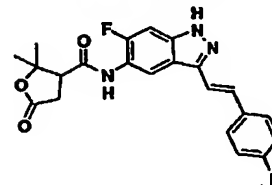
实施例 1031



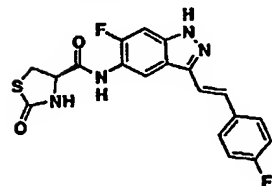
实施例 1032



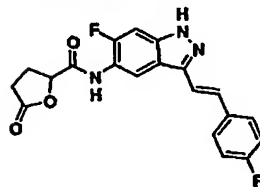
实施例 1033



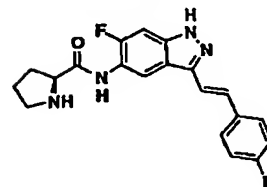
实施例 1034



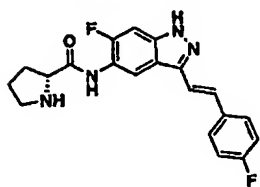
实施例 1035



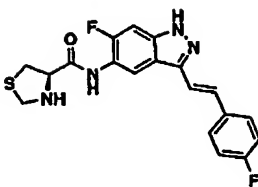
实施例 1036



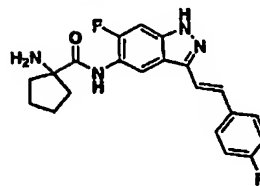
实施例 1037



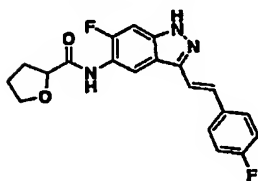
实施例 1038



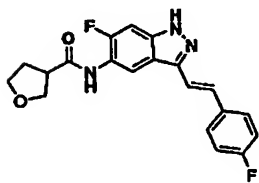
实施例 1039



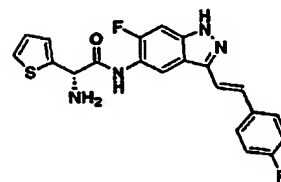
实施例 1040



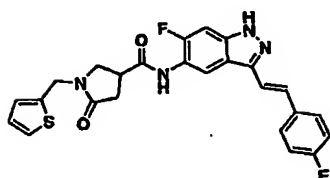
实施例 1041



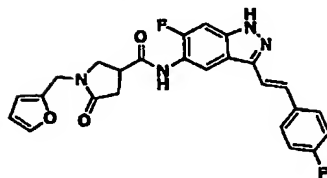
实施例 1042



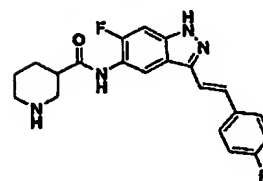
实施例 1043



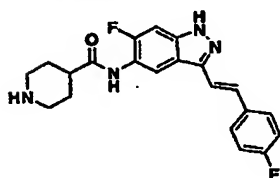
实施例 1044



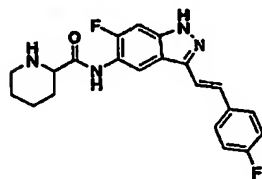
实施例 1045



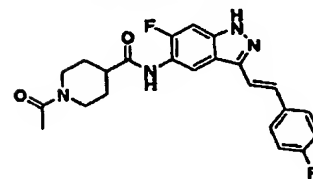
实施例 1046



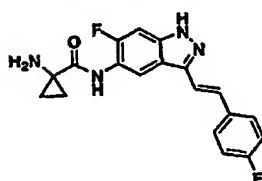
实施例 1047



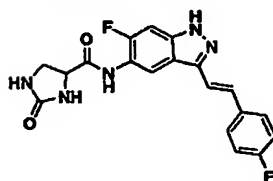
实施例 1048



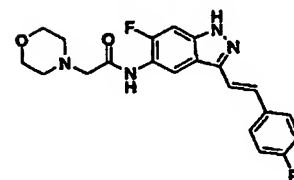
实施例 1049



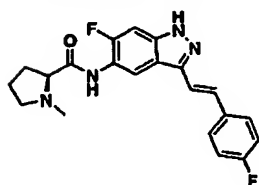
实施例 1050



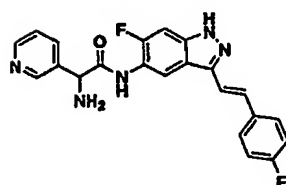
实施例 1051



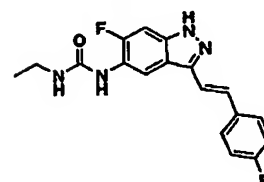
实施例 1052



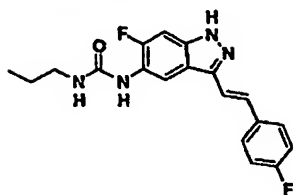
实施例 1053



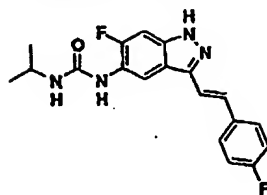
实施例 1054



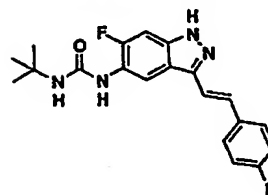
実施例 1056



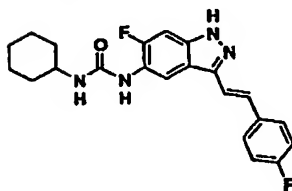
実施例 1057



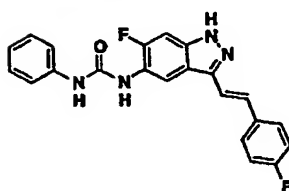
実施例 1058



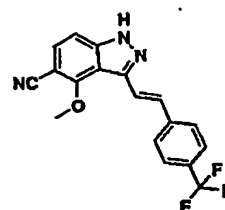
実施例 1059



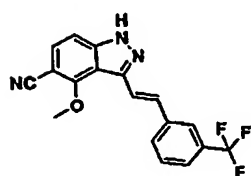
実施例 1060



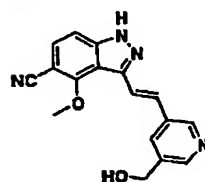
実施例 1062



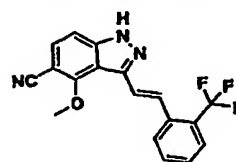
実施例 1063



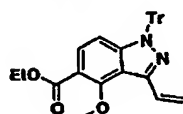
実施例 1064



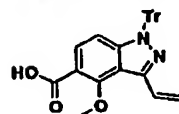
実施例 1065



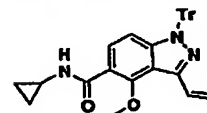
製造例 1066



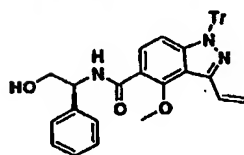
製造例 1067



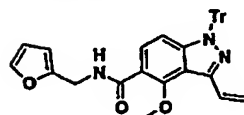
製造例 1068



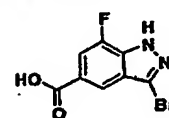
製造例 1069



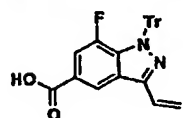
製造例 1070



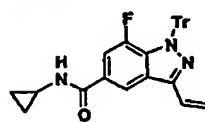
製造例 1071



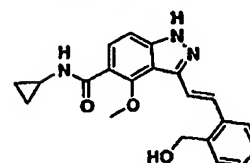
製造例 1072



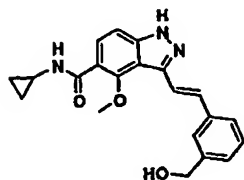
製造例 1073



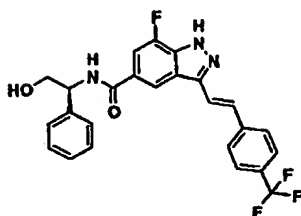
実施例 1075



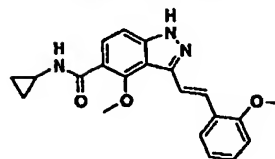
实施例 1076



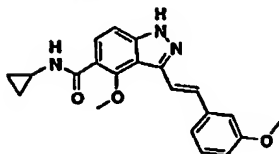
实施例 1077



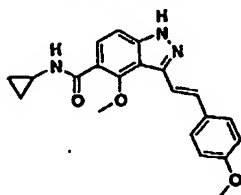
实施例 1078



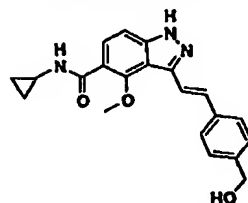
实施例 1079



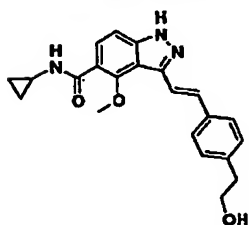
实施例 1080



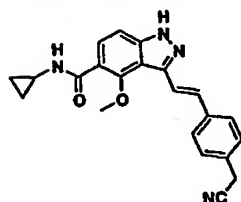
实施例 1081



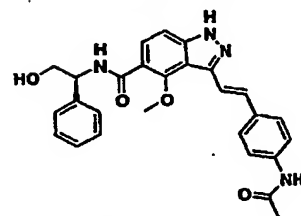
实施例 1082



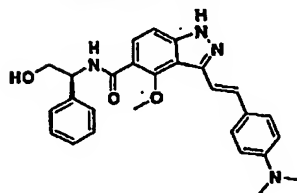
实施例 1083



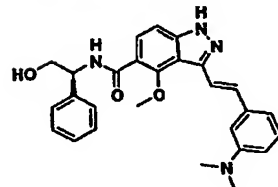
实施例 1084



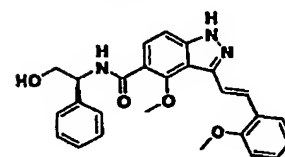
实施例 1085



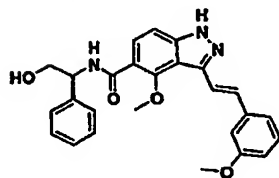
实施例 1086



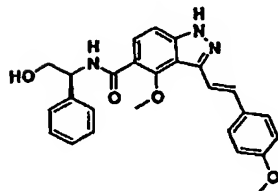
实施例 1087



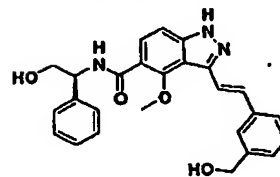
实施例 1088



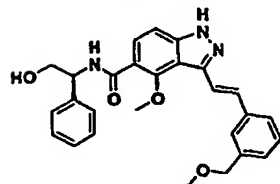
实施例 1089



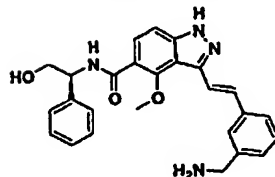
实施例 1090



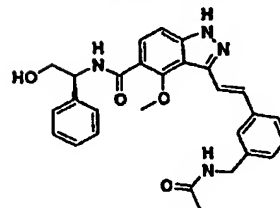
实施例 1091



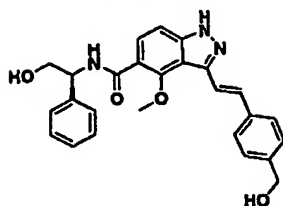
实施例 1092



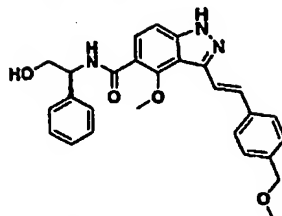
实施例 1093



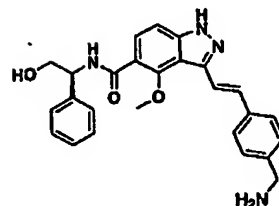
实施例 1094



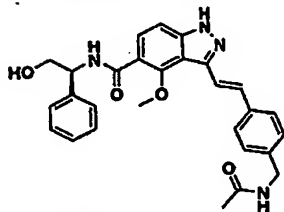
实施例 1095



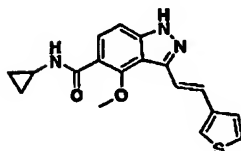
实施例 1096



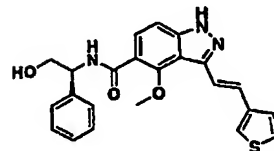
实施例 1097



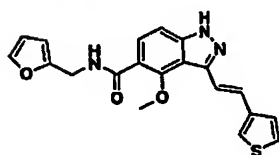
实施例 1098



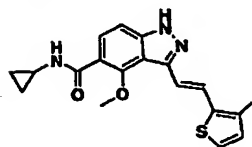
实施例 1099



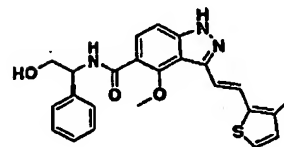
实施例 1100



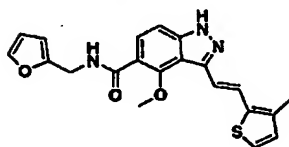
实施例 1101



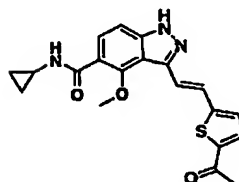
实施例 1102



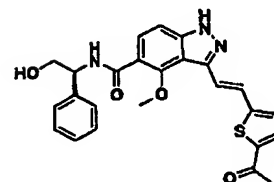
实施例 1103



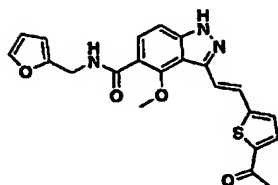
实施例 1104



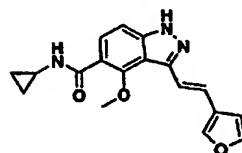
实施例 1105



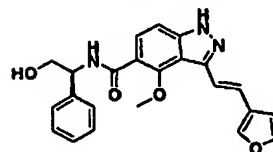
实施例 1106



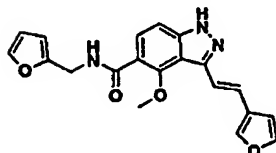
实施例 1107



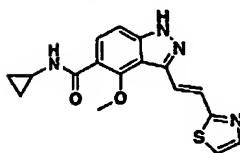
实施例 1108



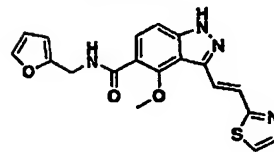
实施例 1109



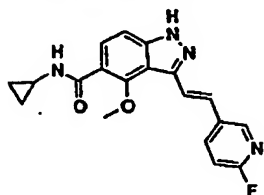
实施例 1110



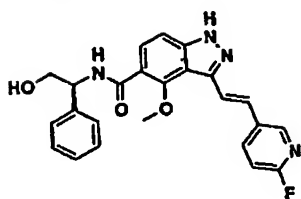
实施例 1111



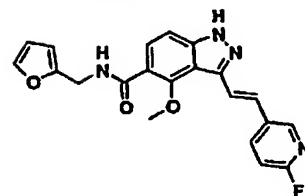
实施例 1112



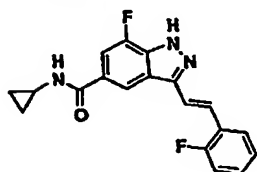
实施例 1113



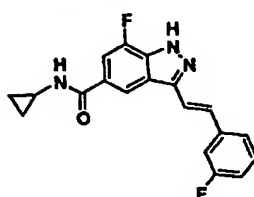
实施例 1114



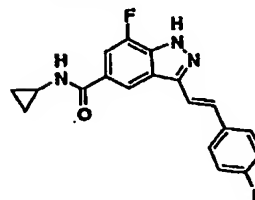
实施例 1115



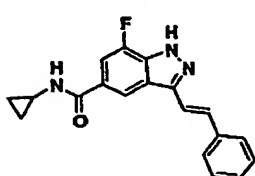
实施例 1116



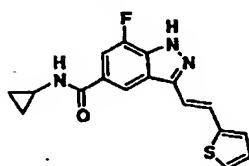
实施例 1117



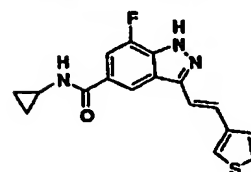
实施例 1118



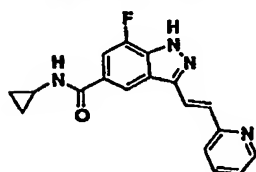
实施例 1119



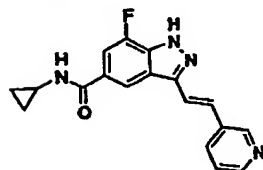
实施例 1120



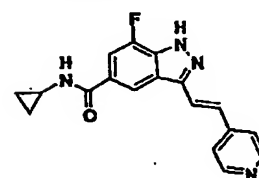
实施例 1121



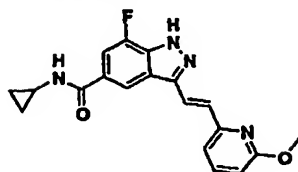
实施例 1122



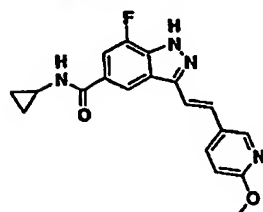
实施例 1123



实施例 1124

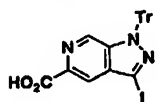


实施例 1125

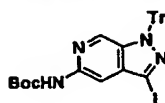




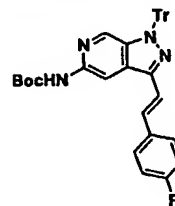
製造例 1126



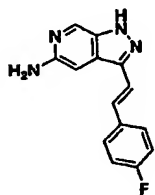
製造例 1127



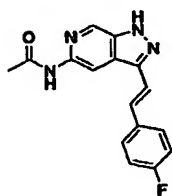
製造例 1128



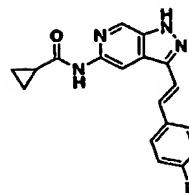
実施例 1129



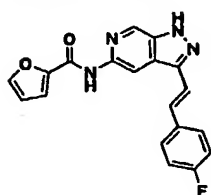
実施例 1130



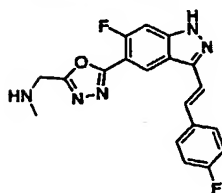
実施例 1132



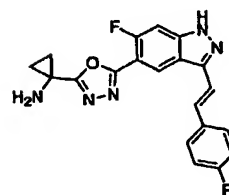
実施例 1133



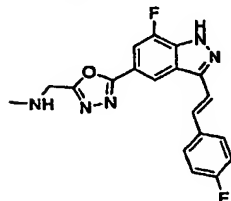
実施例 1135



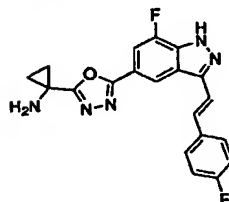
実施例 1136



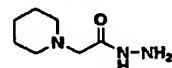
実施例 1137



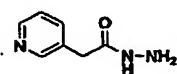
実施例 1138



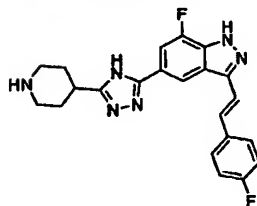
製造例 1139



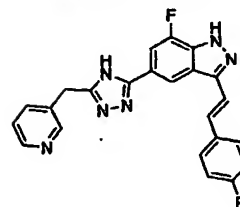
製造例 1140



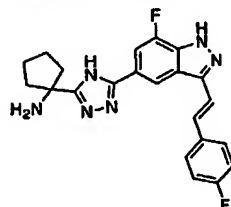
実施例 1142



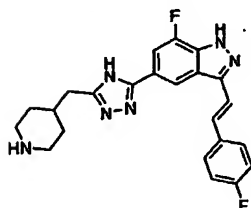
実施例 1143



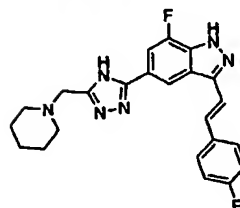
実施例 1144



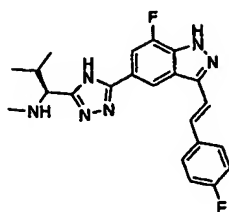
実施例 1145



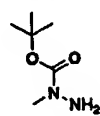
実施例 1146



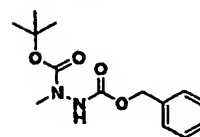
実施例 1147



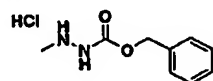
製造例 1148



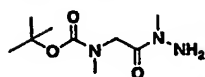
製造例 1149



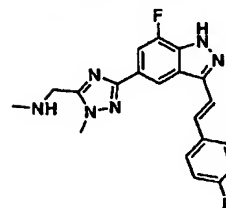
製造例 1150



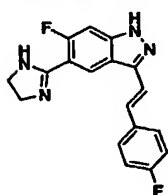
製造例 1151



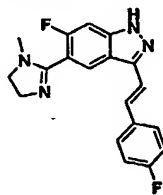
実施例 1152



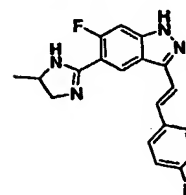
実施例 1153



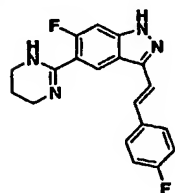
実施例 1155



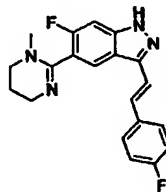
実施例 1156



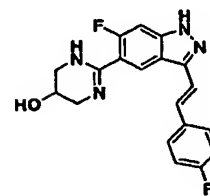
実施例 1157



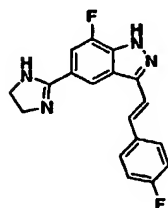
実施例 1158



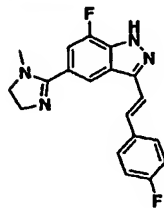
実施例 1159



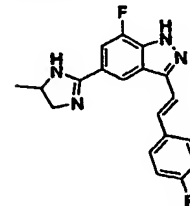
実施例 1160



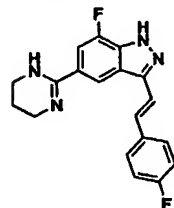
実施例 1161



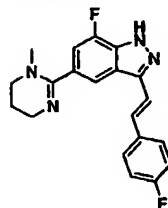
実施例 1162



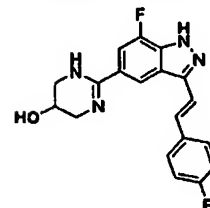
実施例 1163



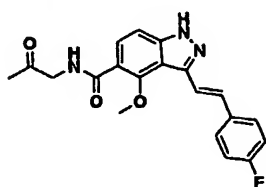
実施例 1164



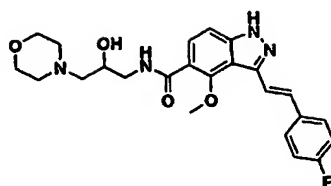
実施例 1165



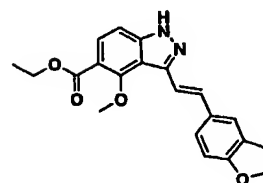
实施例 1166



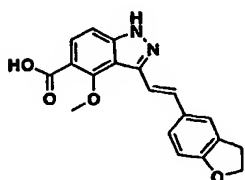
实施例 1167



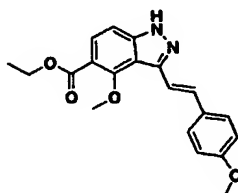
实施例 1168



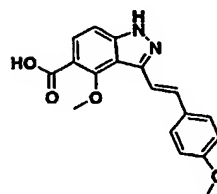
实施例 1169



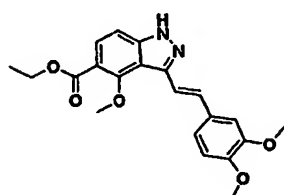
实施例 1170



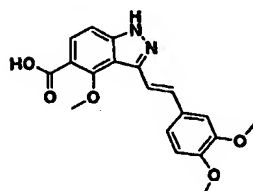
实施例 1171



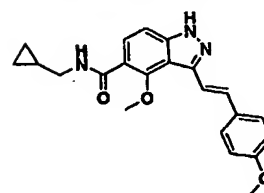
实施例 1172



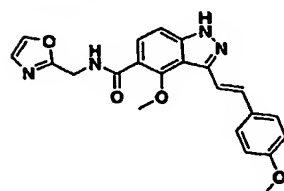
实施例 1173



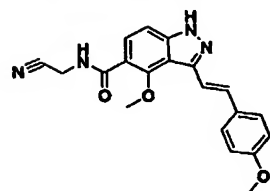
实施例 1175



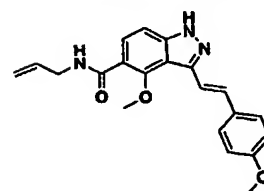
实施例 1176



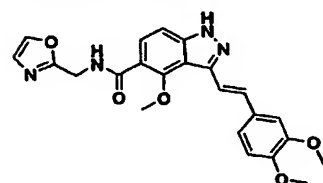
实施例 1177



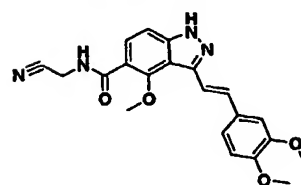
实施例 1178



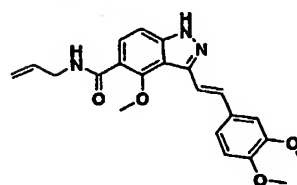
实施例 1179



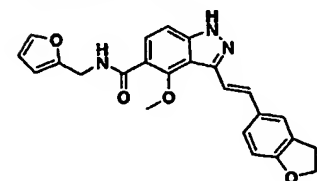
实施例 1180



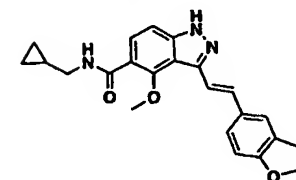
实施例 1181



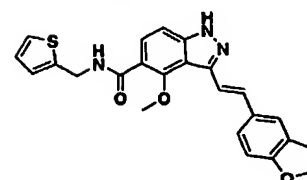
实施例 1182



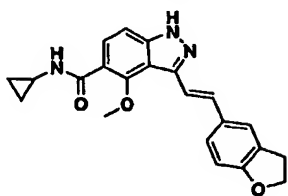
实施例 1183



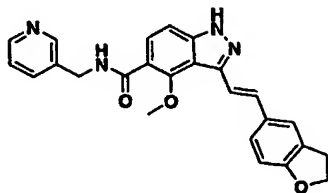
实施例 1184



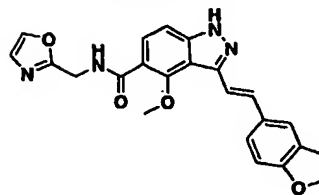
実施例 1185



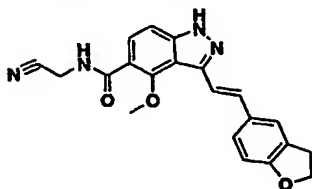
実施例 1186



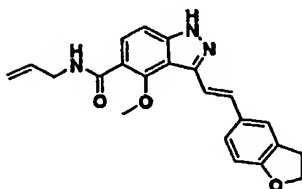
実施例 1187



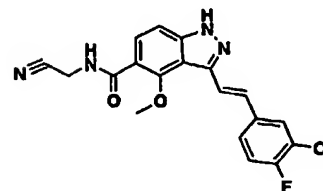
実施例 1188



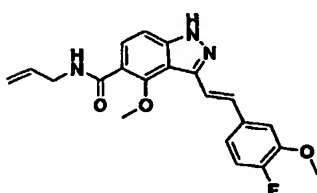
実施例 1189



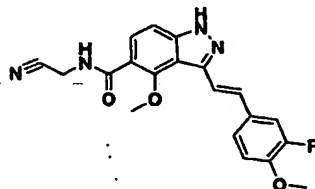
実施例 1190



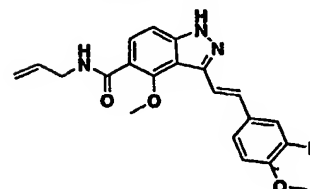
実施例 1191



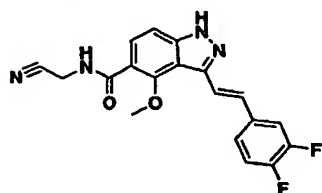
実施例 1192



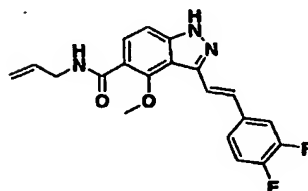
実施例 1193



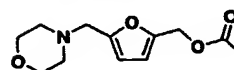
実施例 1194



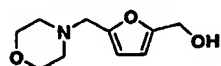
実施例 1195



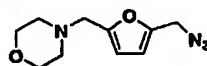
製造例 1196



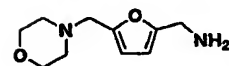
製造例 1197



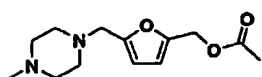
製造例 1198



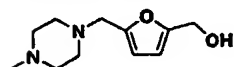
製造例 1199



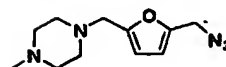
製造例 1200



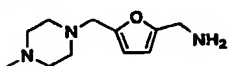
製造例 1201



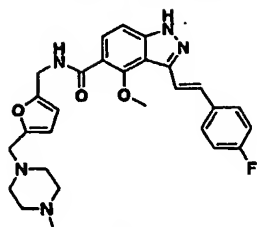
製造例 1202



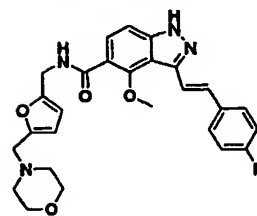
製造例 1203



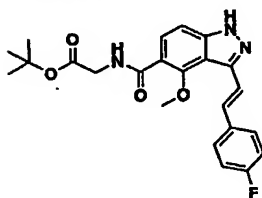
実施例 1205



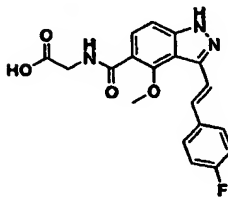
実施例 1206



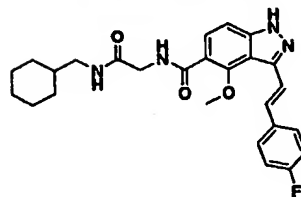
実施例 1207



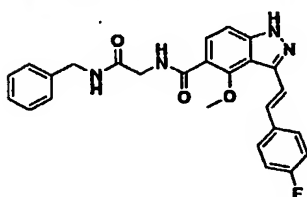
実施例 1208



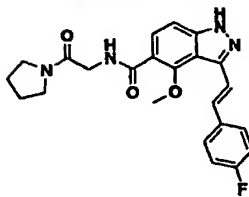
実施例 1210



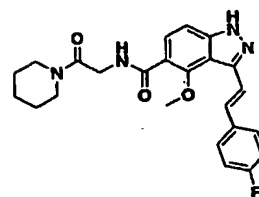
実施例 1211



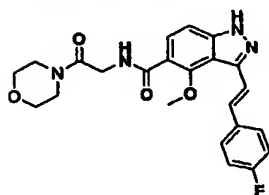
実施例 1212



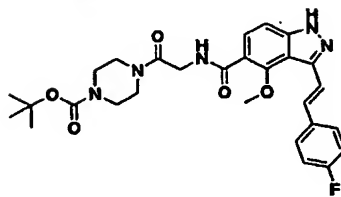
実施例 1213



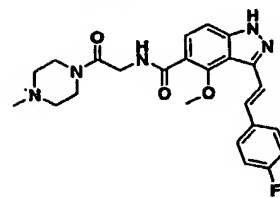
実施例 1214



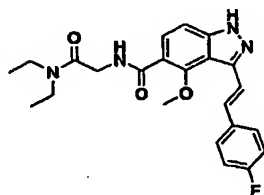
実施例 1215



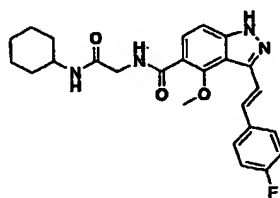
実施例 1216



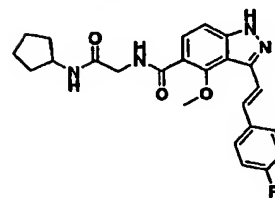
実施例 1217



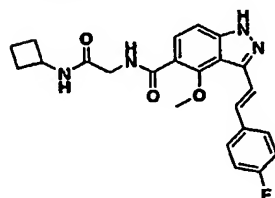
実施例 1218



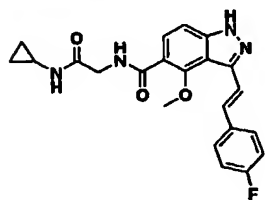
実施例 1219



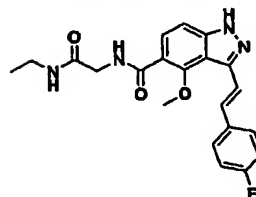
実施例 1220



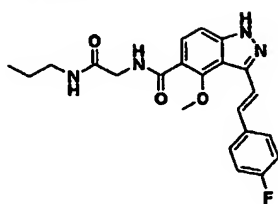
実施例 1221



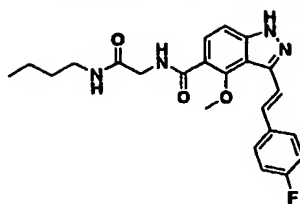
実施例 1222



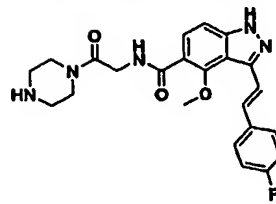
実施例 1223



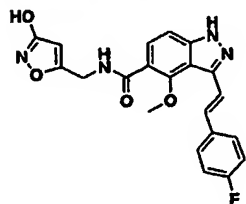
実施例 1224



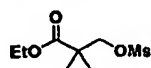
実施例 1225



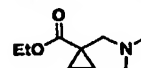
実施例 1226



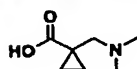
製造例 1227



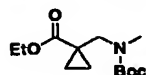
製造例 1228



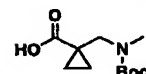
製造例 1229



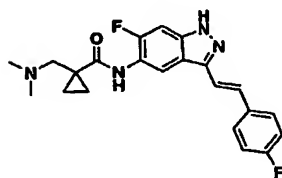
製造例 1230



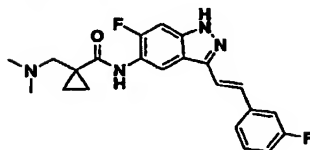
製造例 1231



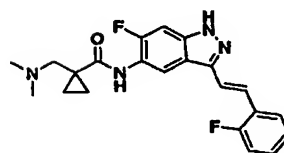
実施例 1233



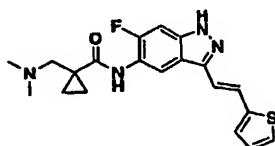
実施例 1234



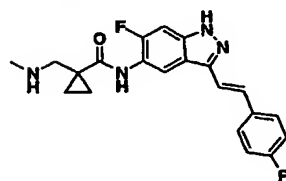
実施例 1235



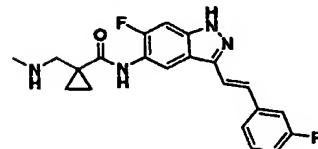
実施例 1236



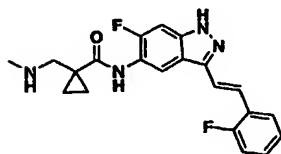
実施例 1237



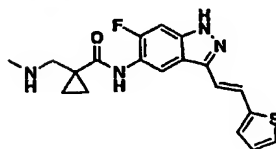
実施例 1238



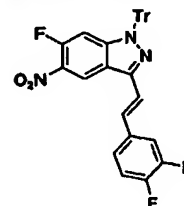
実施例 1239



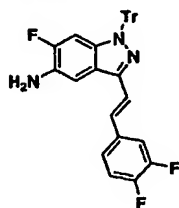
実施例 1240



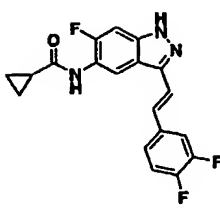
製造例 1241



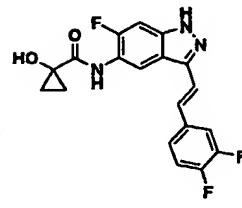
製造例 1242



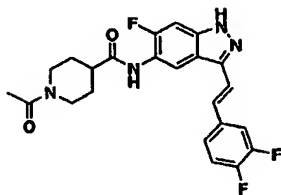
実施例 1244



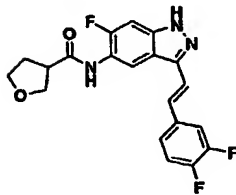
実施例 1245



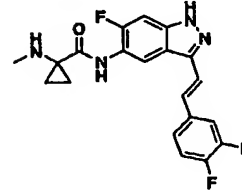
実施例 1246



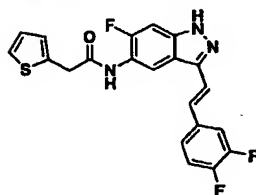
実施例 1247



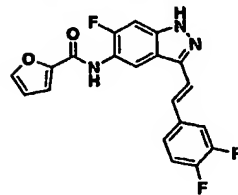
実施例 1248



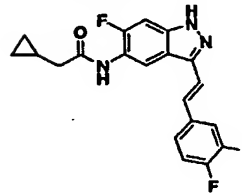
実施例 1249



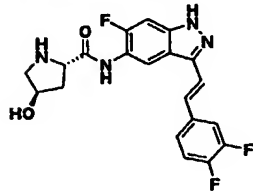
実施例 1250



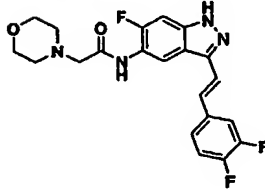
実施例 1251



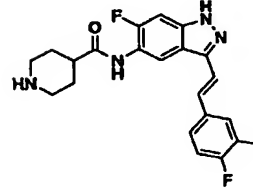
実施例 1252



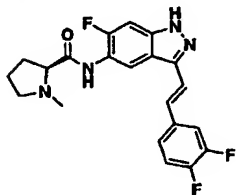
実施例 1253



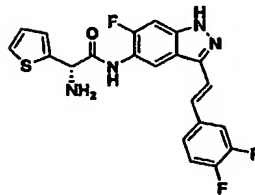
実施例 1254



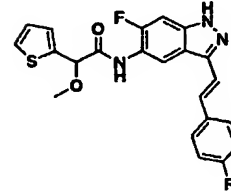
実施例 1255



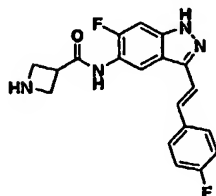
実施例 1256



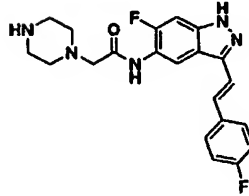
実施例 1258



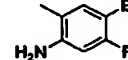
実施例 1259



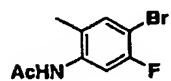
実施例 1260



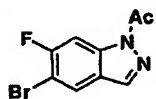
製造例 1261



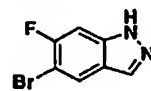
製造例 1262



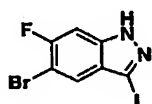
製造例 1263



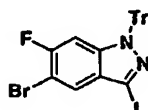
製造例 1264



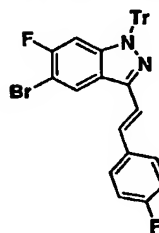
製造例 1265



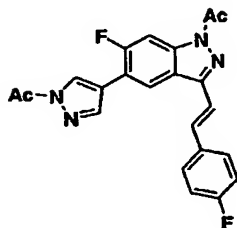
製造例 1266



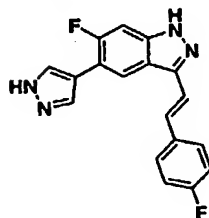
製造例 1267



製造例 1268

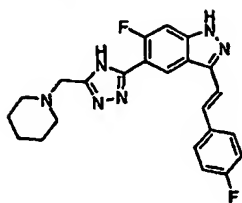


実施例 1269

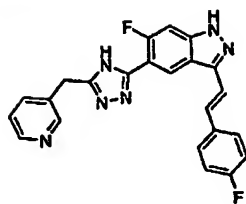




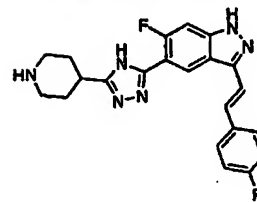
实施例 1271



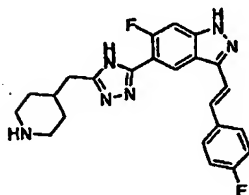
实施例 1272



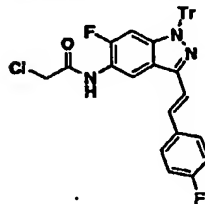
实施例 1274



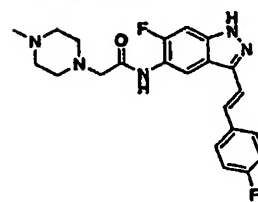
实施例 1275



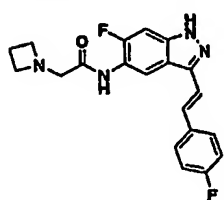
製造例 1276



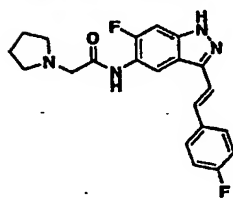
实施例 1278



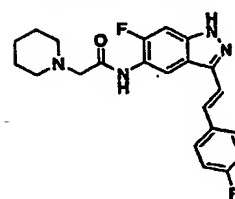
实施例 1279



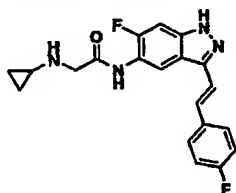
实施例 1280



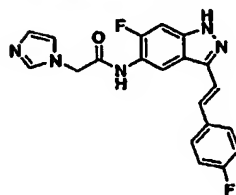
实施例 1281



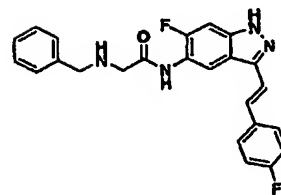
实施例 1282



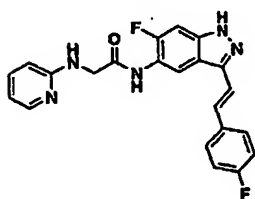
实施例 1283



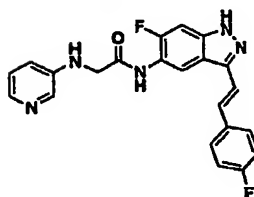
实施例 1284



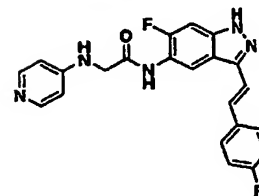
实施例 1285



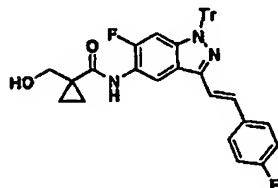
实施例 1286



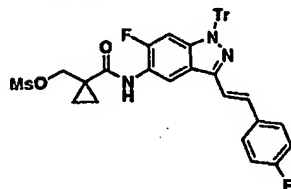
实施例 1287



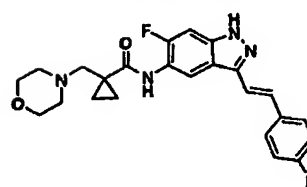
製造例 1288



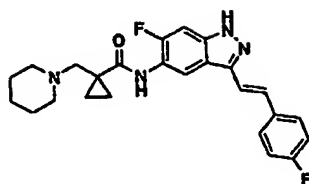
製造例 1289



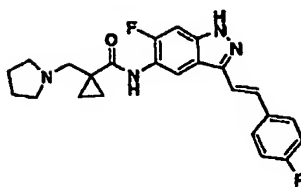
实施例 1291



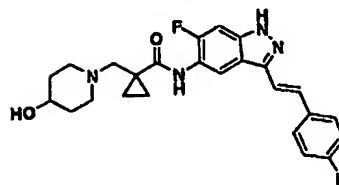
実施例 1292



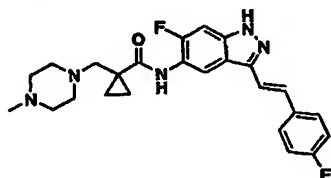
実施例 1293



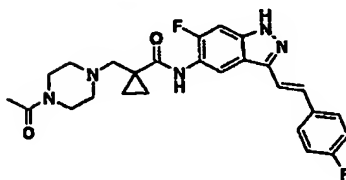
実施例 1294



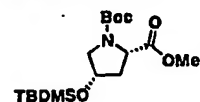
実施例 1295



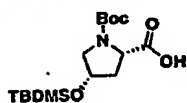
実施例 1296



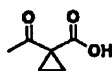
製造例 1297



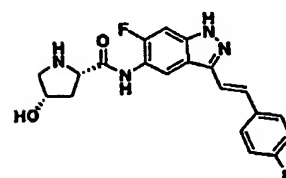
製造例 1298



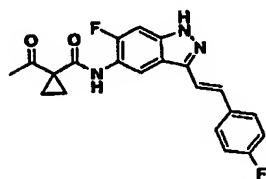
製造例 1299



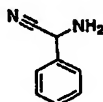
実施例 1301



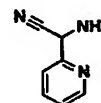
実施例 1302



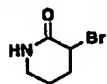
製造例 1303



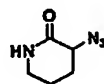
製造例 1304



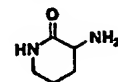
製造例 1305



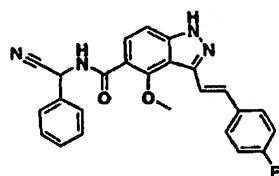
製造例 1306



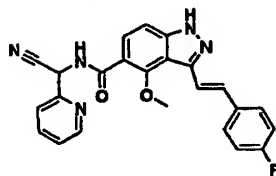
製造例 1307



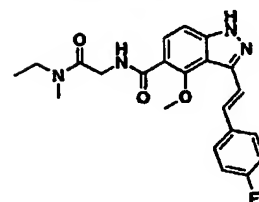
実施例 1309



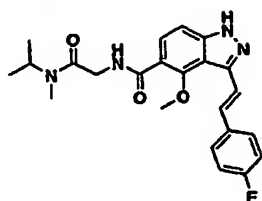
実施例 1310



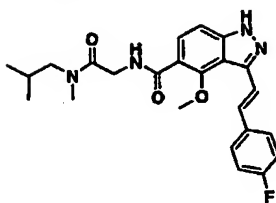
実施例 1311



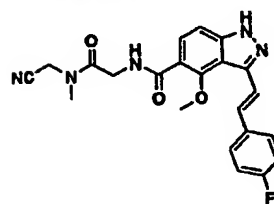
实施例 1312



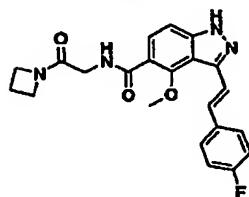
实施例 1313



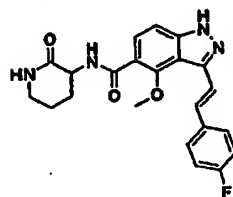
实施例 1314



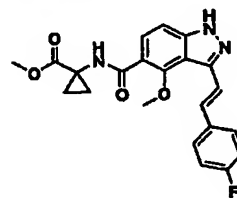
实施例 1315



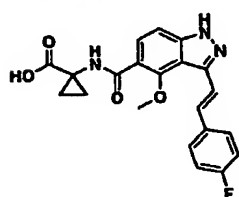
实施例 1316



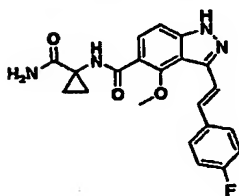
实施例 1317



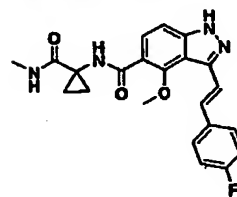
实施例 1318



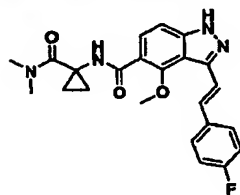
实施例 1320



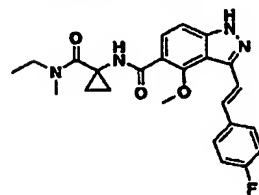
实施例 1321



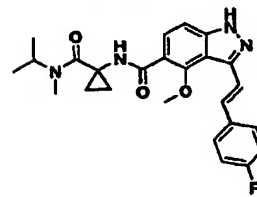
实施例 1322



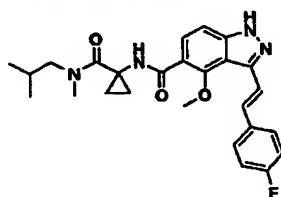
实施例 1323



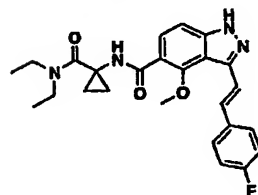
实施例 1324



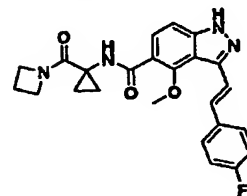
实施例 1325



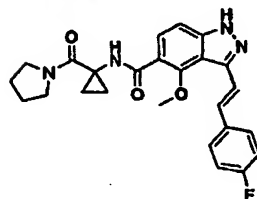
实施例 1326



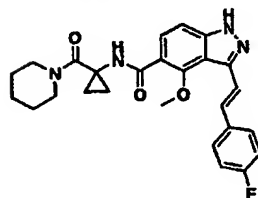
实施例 1327



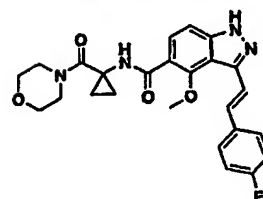
实施例 1328



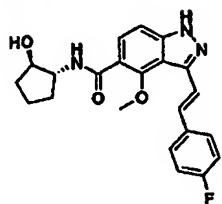
实施例 1329



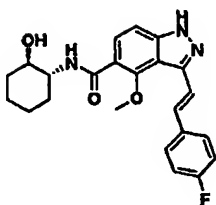
实施例 1330



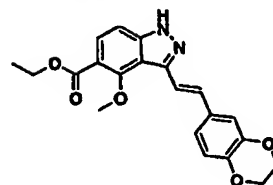
实施例 1331



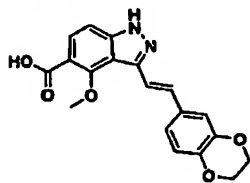
实施例 1332



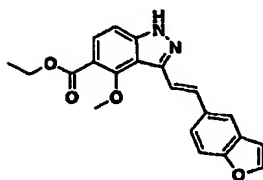
实施例 1333



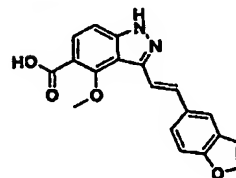
实施例 1334



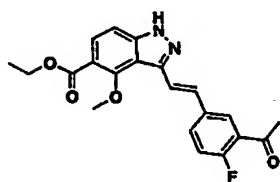
实施例 1335



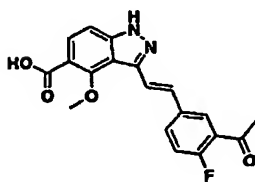
实施例 1336



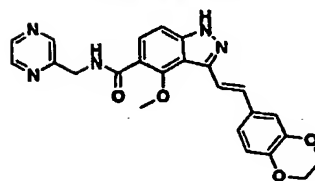
实施例 1337



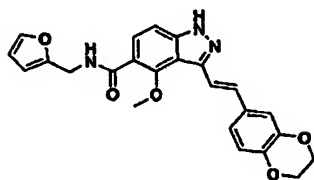
实施例 1338



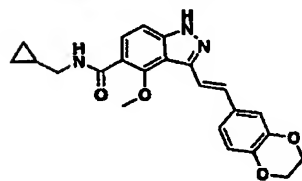
实施例 1340



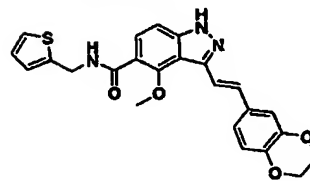
实施例 1341



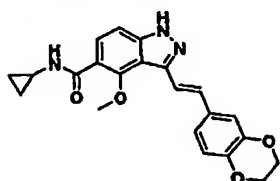
实施例 1342



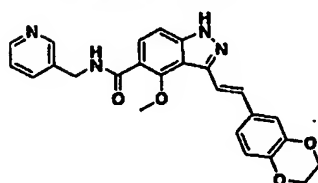
实施例 1343



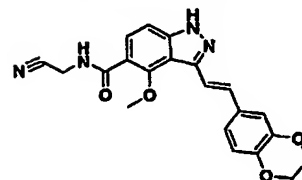
实施例 1344



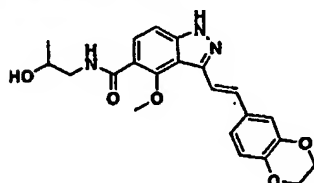
实施例 1345



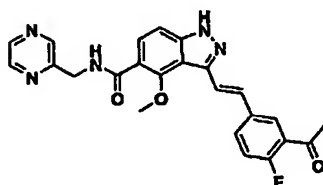
实施例 1346



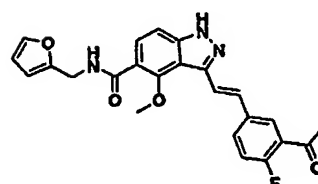
实施例 1347



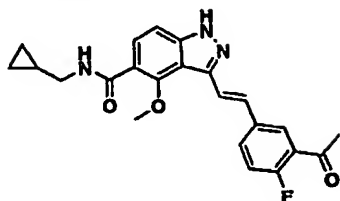
实施例 1348



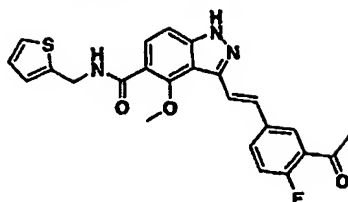
实施例 1349



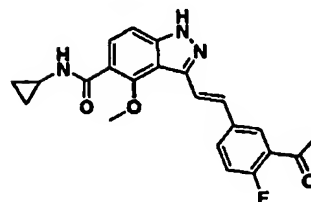
实施例 1350



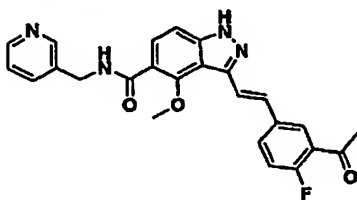
实施例 1351



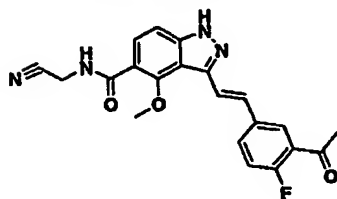
实施例 1352



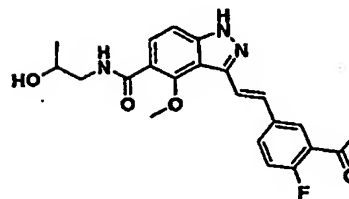
实施例 1353



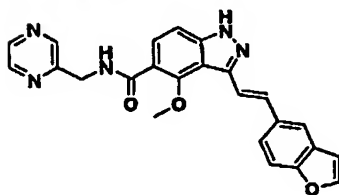
实施例 1354



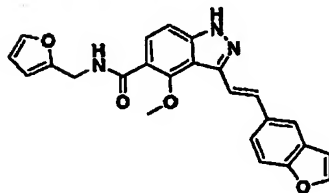
实施例 1355



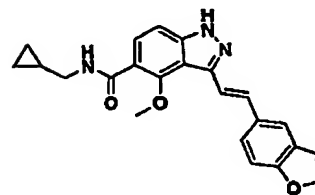
实施例 1356



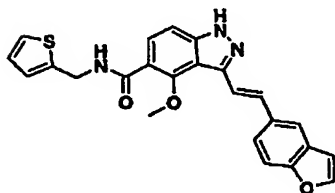
实施例 1357



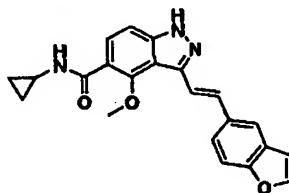
实施例 1358



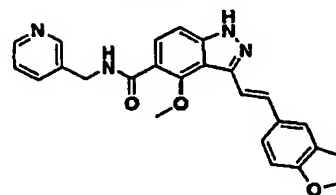
实施例 1359



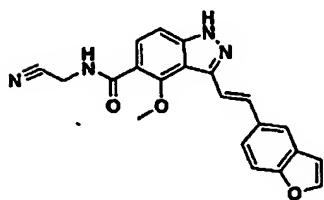
实施例 1360



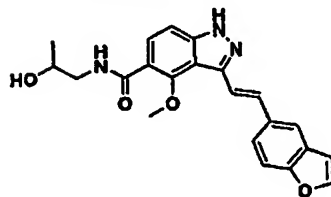
实施例 1361



实施例 1362

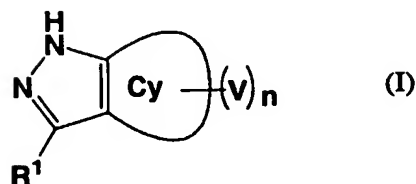


实施例 1363



## 請求の範囲

1. 一般式(I)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。



式中、 $R^1$ は式 $-(CO)_h-(NR^a)_j-(CR^b=CR^c)_k-Ar$ （前記式中 $R^a$ 、 $R^b$ および $R^c$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい $C_3-8$ シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい4～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を示し、 $Ar$ は置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味し、 $h$ 、 $j$ および $k$ はそれぞれ独立して0または1を意味する）で表される基を意味する；

$Cy$ は5～6員芳香族複素環式基を意味する；

$V$ は式 $-L-X-Y$ （式中、 $L$ は単結合、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニレン基または置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニレン基を意味する；

$X$ は単結合、 $-NR^7-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-NR^8-Z-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^8-CO-Z-$ 、 $-NR^8-C(O)O-$ 、 $-NR^8-S-$ 、 $-NR^8-SO-$ 、 $-NR^8-SO_2-Z-$ 、 $-NR^9-CO-NR^{10}-$ 、 $-NR^9-CS-NR^{10}-$ 、 $-S(O)_m-NR^{11}-Z-$ 、 $-C(=NR^{12})-NR^{13}-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)-NR^{14}-$ または $-CH_2-N$

$R^8-COR^7-$  (前記式中、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい4～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味し、 $Z$ は単結合または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味し、 $m$ は0、1または2を意味する。)で表わされる基を意味する；

$Y$ は水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、シアノ基、カルボキシル基または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい4～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいアミノ基もしくは式 $-W-R^{15}$  (式中、 $W$ は $CO$ または $SO_2$ を示し； $R^{15}$ は置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよいアミノ基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味する)で表される基からなる群から選ばれるいずれかの基を意味する；)を意味する；

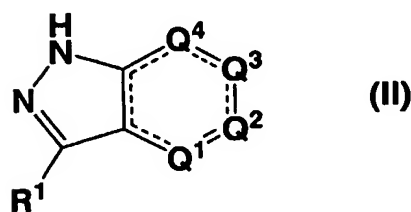
$n$ は0、1、2、3または4を意味し、 $n$ が2以上の場合、複数の $V$ はそれぞれ独立して上記定義による $-L-X-Y$ を意味する。

2.  $Cy$ が5員芳香族複素環式基を構成する請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

3. Cyがチオフェン環を構成する請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

4. 一般式(I)において、Cyおよび該Cyと隣接するピラゾール環からなる部分構造が1H-チエノ[2,3-c]ピラゾールである請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

5. 一般式(II)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。



式中、 $Q^1 \sim Q^4$ はそれぞれ独立して $-NV^1-$ 、 $-CV^2=$ 、 $-N=$ 、 $-N(\rightarrow O)=$ または $-CO-$ を意味するものであって、 $Q^1 \sim Q^4$ のうち少なくとも一つは $-NV^1-$ または $-N=$ 、 $-N(\rightarrow O)=$ を意味する；

$R^1$ は式 $-(CO)_h-(NR^a)_j-(CR^b=CR^c)_k-Ar$ （前記式中 $R^a$ 、 $R^b$ および $R^c$ はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい4～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を示し、 $Ar$ は置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味し、 $h$ 、 $j$ および $k$ はそれぞれ独立して0または1を意味する）で表される基を意味する；

$V^1$ 、 $V^2$ はそれぞれ独立して式 $-L-X-Y$ （式中、 $L$ は単結合、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニレン基または置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニレン基を意味する；



Xは単結合、 $-\text{NR}^7-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^8-\text{Z}-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^8-\text{CO}-\text{Z}-$ 、 $-\text{NR}^8-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$ 、 $-\text{NR}^8-\text{S}-$ 、 $-\text{NR}^8-\text{SO}-$ 、 $-\text{NR}^8-\text{SO}_2-\text{Z}-$ 、 $-\text{NR}^9-\text{CO}-\text{NR}^{10}-$ 、 $-\text{NR}^9-\text{CS}-\text{NR}^{10}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_m-\text{NR}^{11}-\text{Z}-$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{12})-\text{NR}^{13}-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-$ 、 $-\text{OC}(\text{O})-\text{NR}^{14}-$ または $-\text{CH}_2-\text{NR}^8-\text{COR}^7$ （前記式中、 $\text{R}^7$ 、 $\text{R}^8$ 、 $\text{R}^9$ 、 $\text{R}^{10}$ 、 $\text{R}^{11}$ 、 $\text{R}^{12}$ 、 $\text{R}^{13}$ および $\text{R}^{14}$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキルチオ基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{3-8}$ シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい4～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味し、Zは単結合または置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキレン基を意味し、mは0、1または2を意味する。）で表わされる基を意味する；

Yは水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、シアノ基、カルボキシル基またはそれぞれ置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{3-8}$ シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい4～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい $\text{C}_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいアミノ基もしくは式 $-\text{W}-\text{R}^{15}$ （式中、WはCOまたは $\text{SO}_2$ を示し； $\text{R}^{15}$ はそれぞれ置換基を有していてもよい $\text{C}_{1-6}$ アルキル基、アミノ基、 $\text{C}_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5～14員芳香族複素環式基を意味する）で表される基からなる群から選ばれるいずれかの基を意味する）を意味する。

6.  $Q^1 \sim Q^4$ のうち、いずれか1つが $-N=$ であって、それ以外は $-CV^2=$ である請求項5記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

7.  $Q^1 \sim Q^4$ のうち、 $Q^1$ 、 $Q^3$ または $Q^4$ のいずれか1つが $-N=$ であって、それ以外は $-CV^2=$ である請求項5記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

8.  $Q^1$ が $-N=$ である請求項6記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

9.  $Q^2$ が $-N=$ である請求項6記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

10.  $Q^3$ が $-N=$ である請求項6記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

11.  $Q^4$ が $-N=$ である請求項6記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

12.  $Q^1 \sim Q^4$ のうち、いずれか2つが $-N=$ であって、それ以外は $-CV^2=$ である請求項5記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

13.  $Q^1 \sim Q^4$ のうち、 $Q_1$ 、 $Q_3$ または $Q_4$ のいずれか2つが $-N=$ であって、それ以外は $-CV^2=$ である請求項12記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

14.  $Q^1$ 、 $Q^3$ または $Q^4$ のいずれかが $-CV^2=$ であるとき、 $Q^1$ 、 $Q^3$ または $Q^4$ における当該 $-CV^2=$ は $-CH=$ であることを特徴とする請求項5～13いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

15.  $Q^1 \sim Q^4$ のうち、いずれか3つが $-N=$ であって、それ以外は $-CV^2=$ である請求項5記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

16.  $Q^1$ 、 $Q^3$ 、 $Q^4$ が $-N=$ である請求項15記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

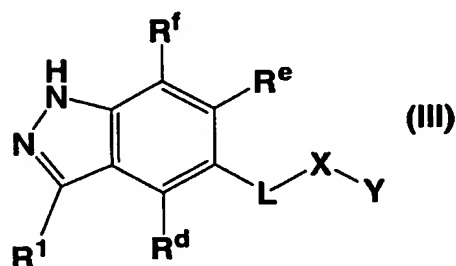
17.  $Q^1 \sim Q^4$ のうち、少なくとも1つが $-CO-$ である請求項5記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

18.  $Q^1$ が $-CO-$ であり、かつ $Q^2$ が $-NV^1-$ であり、かつ $Q^3$ および $Q_4$ が

—CV<sup>2</sup>=である請求項5記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

19. Q<sup>3</sup>が—CO—であり、かつQ<sup>2</sup>が—NV<sup>1</sup>—であり、かつQ<sup>1</sup>およびQ<sup>4</sup>が—CV<sup>2</sup>=である請求項5記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

20. 一般式(III)で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。



式中、R<sup>1</sup>は式—(CO)<sub>h</sub>—(NR<sup>a</sup>)<sub>j</sub>—(CR<sup>b</sup>=CR<sup>c</sup>)<sub>k</sub>—Ar（前記式中R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>およびR<sup>c</sup>はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、置換基を有していてもよいC<sub>2-6</sub>アルケニルチオ基、置換基を有していてもよいC<sub>3-8</sub>シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい4～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を示し、Arは置換基を有していてもよいC<sub>6-14</sub>芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味し、h、jおよびkはそれぞれ独立して0または1（ただし、hおよびjが0のとき、kは1である）を意味する）で表される基を意味する；

R<sup>d</sup>、R<sup>e</sup>およびR<sup>f</sup>はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルコキシ基、置換基を有していてもよいC<sub>2-7</sub>アシル基、—CO—NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>、—NR<sup>2b</sup>CO—R<sup>2a</sup>または—NR<sup>2a</sup>R<sup>2b</sup>を意味する（前記式中、R<sup>2a</sup>およびR<sup>2b</sup>はそれぞれ独立して水素原子または置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基を意味する。）；

Lは単結合、置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基、置換基を有していて

もよい $C_{2-6}$ アルケニレン基または置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニレン基を意味する；

Xは単結合、 $-NR^7-$ 、 $-O-$ 、 $-CO-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-CO-NR^8-Z-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-NR^8-CO-Z-$ 、 $-NR^8-C(O)O-$ 、 $-NR^8-S-$ 、 $-NR^8-SO-$ 、 $-NR^8-SO_2-Z-$ 、 $-NR^9-CO-NR^{10}-$ 、 $-NR^9-CS-NR^{10}-$ 、 $-S(O)_m-NR^{11}-Z-$ 、 $-C(=NR^{12})-NR^{13}-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)-NR^{14}-$ または $-CH_2-NR^8-COR^7$ （前記式中、 $R^7$ 、 $R^8$ 、 $R^9$ 、 $R^{10}$ 、 $R^{11}$ 、 $R^{12}$ 、 $R^{13}$ および $R^{14}$ は、それぞれ独立して水素原子、ハロゲン原子、水酸基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニルチオ基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい4～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基を意味し、Zは単結合または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基を意味し、mは0、1または2を意味する。）で表わされる基を意味する；

Yは水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、水酸基、シアノ基、カルボキシ基または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニル基、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニル基、置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい4～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基、置換基を有していてもよいアミノ基もしくは式 $-W-R^{15}$ （式中、WはCOまたは $SO_2$ を示し； $R^{15}$ はそれぞれ置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、アミノ基、 $C_{6-14}$

芳香族炭化水素環式基または5～14員芳香族複素環式基を意味する)で表される基からなる群から選ばれるいずれかの基を意味する。

21.  $R^d$ 、 $R^e$ および $R^f$ のうち、少なくともいずれか一つが水素原子でない請求項20記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

22.  $R^d$ 、 $R^e$ および $R^f$ のうち、いずれか一つがハロゲン原子または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルコキシ基である請求項20記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

23.  $R^b$ または $R^c$ のうち少なくとも一つが水素原子でなく、かつ、 $L$ が単結合、置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルケニレン基または置換基を有していてもよい $C_{2-6}$ アルキニレン基である(ただし、 $L$ が単結合のとき、 $X$ が単結合でありかつ、 $Y$ が置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルキル基、置換基を有していてもよい $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、置換基を有していてもよい4～14員非芳香族複素環式基、置換基を有していてもよい $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または置換基を有していてもよい5～14員芳香族複素環式基である場合は除く。)請求項20～22いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

24. 少なくとも $h$ または $j$ のいずれかが1である請求項1～22いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

25.  $h$ および $j$ が0であり、かつ $k$ が1である請求項1～22いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

26.  $h$ 、 $j$ および $k$ が0である請求項1～19いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

27.  $R^b$ および/または $R^c$ が水素原子である請求項24または25いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

28.  $R^b$ および $R^c$ が水素原子である請求項27記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

29.  $Ar$ が $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基または5～14員芳香族複素環式基であり、かつ、 $Ar$ が下記の置換基群 $a$ から選ばれる1～3個の基で置換基を有して

いてもよい基である請求項 1～28 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

＜置換基群 a＞ (1) それぞれ置換基を有していてもよい (a)  $C_{1-6}$  アルキル基、(b)  $C_{1-6}$  アルコキシ基、(c)  $C_{1-7}$  アシル基、(d) アミド基、(e) アミノ基、(f)  $C_{3-8}$  シクロアルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) 水酸基、(4) ニトロ基、(5) シアノ基および (6) カルボキシ基からなる群。

30. Ar がフェニル基、ナフチル基、または 5～10 芳香族複素環式基であり、かつ、Ar が請求項 29 記載の置換基群 a から選ばれる 1～3 個の基で置換基を有していてもよい基である請求項 29 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

31. Ar がフェニル基、2-ナフチル基、ピリジル基、2-チエニル基、2-フリル基、2-ベンゾフリル基、2-キノリル基または 2-ベンゾチエニル基であり、かつ、Ar が請求項 29 記載の置換基群 a から選ばれる 1～3 個の基で置換基を有していてもよい基である請求項 29 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

32. Ar がフェニル基、ピリジル基、2-チエニル基または 2-フリル基であり、かつ、Ar が請求項 29 記載の置換基群 a から選ばれる 1～3 個の基で置換基を有していてもよい基である請求項 29 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

33. Ar が 2-ナフチル基、2-ベンゾフリル基、2-キノリル基または 2-ベンゾチエニル基であり、かつ、Ar が請求項 29 記載の置換基群 a から選ばれる 1～3 個の基で置換基を有していてもよい基である請求項 29 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

34. 置換基群 a が (1) ハロゲン原子、水酸基およびシアノ基からなる群から選ばれる 1～3 個の基でそれぞれ置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキル基、

(2) ハロゲン原子、水酸基およびシアノ基からなる群から選ばれる 1～3 個の基でそれぞれ置換基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルコキシ基、(3) ハロゲン原子、

(4) 水酸基、(5) シアノ基および (6)  $C_{1-7}$  アシル基からなる群である請求

項 2 9 ~ 3 3 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

3 5. 置換基群 a がハロゲン原子である請求項 2 9 ~ 3 3 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

3 6. L が単結合またはメチレン基である請求項 1 ~ 3 5 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

3 7. L が単結合である請求項 3 6 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

3 8. X が  $-\text{CO}-\text{NR}^8-\text{Z}-$ 、 $-\text{NR}^8-\text{CO}-\text{Z}-$  または  $-\text{NR}^8-\text{SO}_2-\text{Z}-$  (式中、 $\text{R}^8$  および Z は請求項 1 記載の  $\text{R}^8$  および Z と同意義を意味する。) で表わされる基である請求項 1 ~ 3 7 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

3 9.  $\text{R}^8$  が水素原子である請求項 3 8 の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

4 0. X が  $-\text{CO}-\text{NH}-(\text{CH}_2)_t-$  (式中、t は 0 または 1 を意味する。) で表わされる基である請求項 3 8 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

4 1. X が  $-\text{NH}-\text{CO}-(\text{CH}_2)_t-$  (式中、t は 0 または 1 を意味する。) で表わされる基である請求項 3 8 記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

4 2. X が単結合である請求項 1 ~ 3 7 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

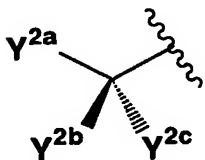
4 3. Y が  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、 $\text{C}_{6-14}$  芳香族炭化水素環式基、 $\text{C}_{1-6}$  アルコキシ基、 $\text{C}_{3-8}$  シクロアルキル基、4 ~ 14 員非芳香族複素環式基または 5 ~ 14 員芳香族複素環式基であり、かつ、Y が下記置換基群 a 2 から選ばれる 1 ~ 3 個の基で置換基を有していてもよい基である請求項 1 ~ 4 2 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

<置換基群 a 2> (1) それぞれ置換基を有していてもよい (a)  $\text{C}_{1-6}$  アルキル基、(b)  $\text{C}_{2-6}$  アルケニル基、(c)  $\text{C}_{2-6}$  アルキニル基、(d)  $\text{C}_{1-6}$  アル

コキシ基、(e)  $C_{2-7}$ アシル基、(f) アミド基、(g) アミノ基、(h)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(i)  $C_{3-8}$ シクロアルケニル基、(j)  $C_{6-14}$ 芳香族炭化水素環式基、(k) 5～14員芳香族複素環式基、(l)  $C_{6-14}$ アリロキシ基および(m) 4～14員非芳香族複素環式基、(2) ハロゲン原子、(3) 水酸基、(4) ニトロ基、(5) シアノ基および(6) カルボキシ基からなる群

44. Yが $C_{3-8}$ シクロアルキル基、フェニル基、5もしくは6員非芳香族複素環式基または5または6員芳香族複素環式基であり、かつ、Yが請求項43記載の置換基群a2から選ばれる1～3個の基で置換基を有していてもよい基である請求項43記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

45. Yがフリル基、チエニル基、ピロリル基、フェニル基、ピリジル基、 $C_{3-8}$ シクロアルキル基、テトラヒドロフラン-1-イル基、テトラヒドロチオフェン-1-イル基、ピロリジニル基、テトラヒドロフラン-2-オン-1-イル基、ピロリジン-2-オン-1-イル基または式



(式中、 $Y^{2a}$ は、 $-CONH_2$ または $-CH_2OH$ で表わされる基を意味し、 $Y^{2b}$ および $Y^{2c}$ はそれぞれ独立して水素原子、置換基を有していてもよいフェニル基または置換基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基を意味する。)で表わされる基であり、かつ、Yが、請求項43記載の置換基群a2から選ばれる1～3個の基で置換基を有していてもよい基である請求項1～42いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

46. Yがフリル基またはチエニル基であり、かつ、Yが請求項43記載の置換基群a2から選ばれる1～3個の基で置換基を有していてもよい基である請求項43記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

47. 置換基群a2が(1)下記<置換基群b2>から選ばれる1～3個の基でそれぞれ置換基を有していてもよい(a)  $C_{1-6}$ アルキル基、(b)  $C_{1-6}$ アルコキシ基、(c)  $C_{1-7}$ アシル基、(d) アミド基、(e) アミノ基、(f)  $C_{3-8}$



シクロアルキル基、(2) ハロゲン原子、(3) 水酸基、(4) ニトロ基、(5) シアノ基および(6) カルボキシ基からなる群であり、＜置換基群 b 2＞が  $C_{1-6}$  アルキル基、ハロゲン原子、水酸基、ニトロ基、シアノ基およびカルボキシ基からなる群である請求項 43～46 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

48. 置換基群 a 2 が (1)  $C_{1-6}$  アルコキシ基、(2) ハロゲン原子、(3) シアノ基からなる群である請求項 43～46 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

49. L および X が単結合であり、Y が 5～6 員芳香族複素環式基であって、かつ、Y が請求項 43 記載の置換基群 a 2 から選ばれる 1～3 個の基で置換基を有していてもよい基である請求項 20～35 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物。

50. 請求項 1～49 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物、および薬理学上許容される担体からなる医薬組成物。

51. 請求項 1～49 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる c-Jun アミノ末端リン酸化酵素 (JNK) の阻害剤。

52. 請求項 1～49 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる c-Jun アミノ末端リン酸化酵素 1 (JNK1)、c-Jun アミノ末端リン酸化酵素 2 (JNK2) および/または c-Jun アミノ末端リン酸化酵素 3 (JNK3) の阻害剤。

53. 請求項 1～49 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる免疫性疾患、炎症性疾患または代謝異常疾患の治療剤または予防剤。

54. 請求項 1～49 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなる神経変性疾患の治療剤または予防剤。

55. 請求項 1～49 いずれか 1 項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を含有してなるアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症または脊髄小脳変性症の治療剤または予防剤。

56. 請求項1～49いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の免疫性疾患、炎症性疾患、代謝異常疾患および／または神経変性疾患の治療または予防のための使用。

57. 請求項1～49いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物を、c-Junアミノ末端リン酸化酵素（JNK）の阻害が予防・治療に有効であるJNK作用に基づく疾患、免疫性疾患、炎症性疾患、代謝異常疾患または神経変性疾患の治療剤または予防剤の製造のために用いる用途。

58. 疾患がアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症または脊髄小脳変性症である請求項57に記載した用途。

59. 請求項1～49いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与して、c-Junアミノ末端リン酸化酵素3（JNK3）阻害が予防・治療に有効であるJNK3作用に基づく疾患、免疫性疾患、炎症性疾患および／または神経変性疾患を治療・予防する方法。

60. 請求項1～49いずれか1項記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物の薬理学上有効量を患者に投与することにより、c-Junアミノ末端リン酸化酵素（JNK）の阻害が予防・治療に有効であるJNK作用に基づく疾患、免疫性疾患、炎症性疾患、代謝異常疾患または神経変性疾患を治療または予防する方法。

61. 疾患がアルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症または脊髄小脳変性症である請求項60に記載した方法。

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/06777

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07D231/56, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 471/04, 495/04, 519/00, 471/08, 487/04, 401/06, 405/14, 409/06, 409/14, 403/04, 401/14, 413/14, 417/12, 413/12, 405/06, 403/06, 417/14, 413/04,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07D231/56, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 471/04, 495/04, 519/00, 471/08, 487/04, 401/06, 405/14, 409/06, 409/14, 403/04, 401/14, 413/14, 417/12, 413/12, 405/06, 403/06, 417/14, 413/04,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CA (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 594001 A1 (HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INC.), 27 April, 1994 (27.04.94), Claims & JP 6-192257 A & US 5264576 A & FI 9304621 A & NO 9303784 A & AU 9349128 A1 & CN 1099033 A	1-19, 24-49, 50
X	EP 239191 A1 (BEECHAM GROUP PLC), 30 September, 1987 (30.09.87), Claims & JP 62-240682 A & US 4833136 A & DK 8700462 A & AU 8768057 A1 & ZA 8700619 A	1-19, 24-49, 50, 53, 56, 57

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:  
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
28 July, 2003 (28.07.03)

Date of mailing of the international search report  
19 August, 2003 (19.08.03)

Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/06777

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	Abdel-Aziz El-Taweel et al., "Heterocyclic amidines: synthesis of new azaindene derivatives", Alexandria Journal of Pharmaceutical Sciences, (1998), 12(1), 11-15, Retrieved from :Chemical Abstracts AN 129:81707[on line, retrieved on 2003.07.28] RN:209343-84-0 compounds	1-19,24-49
X	Ghozlan, S.A.S. et al., "Nitriles in organic synthesis: synthesis of some new polyfunctionally substituted pyrazines and fused pyrazines", Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences, (1992), 33(5-6), 859-67, Retrieved from :Chemical Abstracts AN 121:35536 [online, retrieved on 2003.07.28], RN:155779-11-6 compounds	1-19,24-49
X	Marei, Mohamed Gaber, "Preparation and reactions of 6-aryl-1, 5-dihydro-3-phenyl-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-ones", Bulletin of the Chemical Society of Japan, (1993), 66(4), 1172-5 Retrieved from: Chemical Abstract AN 119:139165[on line, retrieved on 2003.07.28] RN:148116-47-6, 148116-48-7, 148116-49-8, 14116-50-1, 148116-51-2, 148116-52-3, 148116-53-4, 148116-54-5, 148116-55-6, 148116-56-7, 148116-57-8, 148116-58-9, 148116-59-0, 148116-60-3, 148116-61-4, 148116-62-5, 148116-63-6, 148116-64-7 148116-65-8, 148116-66-9, 148116-67-0, 148116-68-1 148116-69-2, 148116-70-5, 148116-71-6, 149411-76-7 149411-77-8 compounds	1-19,24-49
X	Rusinov, V.L. et al., "Nitro azines. 20. Simple syntheses of pyrazolo-condensed nitropyridines from aliphatic nitro synthons and aminopyrazoles", Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii, (1992), (11), 1560-4, Retrieved from :Chemical Abstracts AN 119:49293[on line, retrieved on 2003.07.28], RN:98157-48-3 compounds	1-19,24-49
X	Marei, Mohamed Gaber, "Preparation and reactions of pyrazolo [4,3-c]pyridin-4(5H)-ones", Afinidad, (1993), 50(443), 55-8, Retrieved from :Chemical Abstract AN 119:28050 [on line, retrieved on 2003.07.28] RN:148116-47-6, 148116-48-7, 148116-49-8, 148116-50-1, 148116-51-2, 148116-52-3, 148116-53-4, 148116-54-5, 148116-55-6, 148116-56-7, 148116-57-8, 148116-58-9, 148116-59-0, 148116-60-3, 148116-61-4, 148116-62-5, 148116-63-6, 148116-64-7, 148116-65-8, 148116-66-9, 148116-67-0, 148116-68-1, 148116-69-2, 148116-70-5, 148116-71-6, 149411-76-7, 149411-77-8 compounds	1-19,24-49

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/06777

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 1-190681 A (Yoshitomi Seiyaku Kabushiki Kaisha), 31 July, 1989 (31.07.89), RN:65452-77-9, 125035-41-8 compounds (Family: none)	1-19,24-49
X	Radinov. R. et al., "3-Phenylpyrazolo[4,3-c]pyridine and derivatives: structure determination", Journal of Molecular Structure, (1987), 158,99-108 RN:113277-54-6 compounds	1-19,24-49
X	SU 1147712 A1 (Ural Polytechnic Institute, USSR), 30 March, 1985 (30.03.85), Retrieved from :Chemical Abstracts AN 103:123474 [on line, retrieved on 2003.07.28] RN:98157-48-3 compounds	1-19,24-49
X	Cecchi, L. et al., "Synthesis of 1-N-glycosides of 3-phenylpyrazolo[4,5-b]pyrazine", Farmaco, Edizione Scientifica, (1983), 38(1), 24-8 Retrieved from :Chemical Abstracts AN 98:143780 [on line, retrieved on 2003.07.28] RN:81198-03-0 compounds	1-19,24-49
X	Cecchi, L. et al., "Reaction of 3-phrnyl-4,5-diaminopyrazole with 1,2-dioxo compounds 3-phenylpyrazolo[4,5-b]pyrazines", Farmaco, Edizione Scientifica, (1982), 37(2), 116-22, Retrieved from :Chemical Abstracts AN 96:142805[on line, retrieved on 2003.07.28] RN:81198-03-0, 81198-04-1, 81198-05-2, 81198-06-3 compounds	1-19,24-49
X	Costanzo, A. et al., "Synthesis of some new fluorine-containing 5-amino-1,3-disubstituted pyrazoles and 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridines", Journal of Heterocyclic Chemistry, (1979), 16(6), 1141-5, Retrieved from :Chemical Abstracts AN 92:146665[on line, retrieved on 2003.07.28] RN:72411-60-0, 72411-62-2, 72411-69-9, 72411-71-3, 72411-72-4, 72411-60-0 compounds	1-19,24-49
X	Kocevar, M. et al., "3-Diazopyrazolo[3,4-b]pyridine, a versatile synthon for new heterocyclic systems", Journal of Heterocyclic Chemistry, (1978), 15(7), 1175-84, Retrieved from :Chemical Abstract AN 90:22859[on line, retrieved on 2003.07.28] RN:65452-77-9 compounds	1-19,24-49

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/06777

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 02/083648 A1 (Eisai Co., Ltd.), 24 October, 2002 (24.10.02), Claims (Family: none)	20-58
A	WO 00/56710 A1 (GLAXO GROUP LTD.), 28 September, 2000 (28.09.00), Claims & AU 3505000 A & GB 9904933 A & EP 1165514 A & US 6350747 B & JP 2002-540097 A	50-58
A	WO 99/20624 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG), 29 April, 1999 (29.04.99), Claims & AU 9749998 A & ZA 9809529 A & EP 1025102 A & US 6316464 B & JP 2001-520227 A & CA 2306870 A & NO 20001940 A & BR 9812944 A & PL 340412 A & HR 20000209 A & HU 100384 A & NZ 503685 A	50-58
A	WO 99/7705 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA), 18 February, 1999 (18.02.99), Claims & AU 8773098 A & EP 1003746 A & US 6255485 B & JP 2001-516694 A	50-58
A	WO 98/52948 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA), 26 November, 1998 (26.11.98), Claims & AU 7489698 A & EP 986561 A & CA 2208580 A & US 5843943 A & JP 11-502193 A & EP 801568 A	50-58

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/06777

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 59-61  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
The subject matter relates to a therapeutic method practiced on humans.
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
(See extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP03/06777

**Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER**  
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 403/04, A61K31/416, 31/4162, 31/437, 31/439, 31/444,  
31/422, 31/4196, 31/454, 31/496, 31/5377, 31/506, 31/497,  
31/42, 31/4985, 31/4439, 31/4196, A61K31/4178, 31/4184,  
31/427, 31/55, 31/454, 31/4245, 31/407, A61P21/00, 25/00,  
25/14, 25/16, 25/28, 29/00, 37/06, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

**Continuation of B. FIELDS SEARCHED**

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl<sup>7</sup> 403/04, A61K31/416, 31/4162, 31/437, 31/439, 31/444,  
31/422, 31/4196, 31/454, 31/496, 31/5377, 31/506, 31/497,  
31/42, 31/4985, 31/4439, 31/4196, A61K31/4178, 31/4184,  
31/427, 31/55, 31/454, 31/4245, 31/407, A61P21/00, 25/00,  
25/14, 25/16, 25/28, 29/00, 37/06, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

**Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)**

The subject matter of claims 1-4 relates to a compound represented by the formula (I); the subject matter of claims 5-19 relates to a compound represented by the formula (II); and the subject matter of claims 20-23 relates to a compound represented by the formula (III). (Claims 24-49 pertain to subject matters in which any of the three groups of compounds is cited.) Because the substituents in each general formula are shown alternatively, the compounds represented by the formulae involve an extremely large number of compounds. The only technical feature common to these groups of compounds resides in that the compounds have a ring bonded to the indazole structure.

However, compounds having such skeleton are known as compounds useful in treatments for various diseases (see, e.g., JP, 4-247079 A and JP, 2000-501105 A). To possess this structure cannot hence be used as a basis for the conclusion that those groups of compounds and the processes for producing these are so linked as to form a single general inventive concept.

The subject matter of claims 50-58 relates to a medicinal composition containing any of the compounds as an active ingredient. However, the activities thereof also are described in the documents. Consequently, the same applies to claims 50-58.

Therefore, the subject matters do not comply with the requirement of unity of invention.

**With Respect to Scope of Fields Where Search was Made**

The compounds of the invention, which are represented by the formula (I) in claim 1, involve an extremely large number of compounds. However, the compounds which are disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT and are supported by the description in the meaning of Article 6 of the PCT are limited to an extremely small part of the compounds claimed.

Therefore, a search was made with respect to mainly the compounds specified in the description.



## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D231/56, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 471/04, 495/04, 519/00, 471/08, 487/04, 401/06, 405/14, 409/06, 409/14, 403/04, 401/14, 413/14, 417/12, 413/12, 405/06, 403/06, 417/14, 413/04, 403/04, A61K31/416, 31/4162, 31/437, 31/439, 31/444, 31/422, 31/4196, 31/454, 31/496, 31/5377, 31/506, 31/497, 31/42, 31/4985, 31/4439, 31/4196 (特別ページに続く)

## B. 調査を行った分野

## 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07D231/56, 401/12, 403/12, 405/12, 409/12, 471/04, 495/04, 519/00, 471/08, 487/04, 401/06, 405/14, 409/06, 409/14, 403/04, 401/14, 413/14, 417/12, 413/12, 405/06, 403/06, 417/14, 413/04, 403/04, A61K31/416, 31/4162, 31/437, 31/439, 31/444, 31/422, 31/4196, 31/454, 31/496, 31/5377, 31/506, 31/497, 31/42, 31/4985, 31/4439, 31/4196 (特別ページに続く)

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)  
CA (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 594001 A1 (HOECHST-ROUSSEL PHARMACEUTICALS INCORPORATED) 1994. 04. 27 特許請求の範囲 & JP 6-192257 A & US 5264576 A & FI 9304621 A & NO 9303784 A & AU 9349128 A1 & CN 1099033 A	1-19, 24-49, 50
X	EP 239191 A1 (BEECHAM GROUP PLC) 1987. 09. 30 特許請求の範囲 & JP 62-240682 A & US 4833136 A & DK 8700462 A & AU 8768057 A1 & ZA 8700619 A	1-19, 24-49, 50, 53, 56, 57

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの  
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの  
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)  
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献  
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの  
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの  
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの  
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

28. 07. 03

国際調査報告の発送日

19.08.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

守安 智

4 C. 8 5 1 9

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	Abdel-Aziz El-Taweel, 他, "Heterocyclic amidines: synthesis of new azaindene derivatives", Alexandria Journal of Pharmaceutical Sciences (1998), 12(1), 11-15, Retrieved from :Chemical Abstracts AN 129:81707[on line, retrieved on 2003.07.28] RN:209343-84-0の化合物	1-19, 24-49
X	Ghozlan, S. A. S., 他, "Nitriles in organic synthesis: synthesis of some new polyfunctionally substituted pyrazines and fused pyrazines", Egyptian Journal of Pharmaceutical Sciences (1992), 33(5-6), 859-67 Retrieved from :Chemical Abstracts AN 121:35536[on line, retrieved on 2003.07.28] RN:155779-11-6の化合物	1-19, 24-49
X	Marei, Mohamed Gaber, "Preparation and reactions of 6-aryl-1, 5-dihydro-3-phenyl-4H-pyrazolo[4,3-c]pyridin-4-ones", Bulletin of the Chemical Society of Japan (1993), 66(4), 1172-5 Retrieved from :Chemical Abstracts AN 119:139165[on line, retrieved on 2003.07.28] RN:148116-47-6, 148116-48-7, 148116-49-8, 148116-50-1, 148116-51-2, 148116-52-3, 148116-53-4, 148116-54-5, 148116-55-6, 148116-56-7, 148116-57-8, 148116-58-9, 148116-59-0, 148116-60-3, 148116-61-4, 148116-62-5, 148116-63-6, 148116-64-7, 148116-65-8, 148116-66-9, 148116-67-0, 148116-68-1, 148116-69-2, 148116-70-5, 148116-71-6, 149411-76-7, 149411-77-8の化合物	1-19, 24-49
X	Rusinov, V. L., 他, "Nitro azines. 20. Simple syntheses of pyrazolo-condensed nitropyridines from aliphatic nitro synthons and aminopyrazoles", Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedineni i (1992), (11), 1560-4 Retrieved from :Chemical Abstracts AN 119:49293[on line, retrieved on 2003.07.28] RN:98157-48-3の化合物	1-19, 24-49
X	Marei, Mohamed Gaber, "Preparation and reactions of pyrazolo [4,3-c]pyridin-4(5H)-ones", Afinidad (1993), 50(443), 55-8 Retrieved from :Chemical Abstracts AN 119:28050[on line, retrieved on 2003.07.28] RN:148116-47-6, 148116-48-7, 148116-49-8, 148116-50-1, 148116-51-2, 148116-52-3, 148116-53-4, 148116-54-5, 148116-55-6, 148116-56-7, 148116-57-8, 148116-58-9, 148116-59-0, 148116-60-3, 148116-61-4, 148116-62-5, 148116-63-6, 148116-64-7, 148116-65-8, 148116-66-9, 148116-67-0, 148116-68-1, 148116-69-2, 148116-70-5, 148116-71-6, 149411-76-7, 149411-77-8の化合物	1-19, 24-49

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 1-190681 A (吉富製薬株式会社) 1989. 07. 31 RN:65452-77-9, 125035-41-8の化合物 (ファミリーなし)	1-19, 24-49
X	Radinov, R., 他, "3-Phenylpyrazolo[4,3-c]pyridine and derivatives: structure determination", Journal of Molecular Structure (1987), 158, 99-108 Retrieved from :Chemical Abstracts AN 108:111448[on line, retrieved on 2003. 07. 28] RN:113277-54-6の化合物	1-19, 24-49
X	SU 1147712 A1 (Ural Polytechnic Institute, USSR) 1985. 03. 30 Retrieved from :Chemical Abstracts AN 103:123474[on line, retrieved on 2003. 07. 28] RN:98157-48-3の化合物	1-19, 24-49
X	Cecchi, L., 他, "Synthesis of 1-N-glycosides of 3-phenylpyrazolo[4,5-b]pyrazine", Farmaco, Edizione Scientifica (1983), 38(1), 24-8 Retrieved from :Chemical Abstracts AN 98:143780[on line, retrieved on 2003. 07. 28] RN:81198-03-0の化合物	1-19, 24-49
X	Cecchi, L., 他, "Reaction of 3-phenyl-4,5-diaminopyrazole with 1,2-dioxo compounds 3-phenylpyrazolo[4,5-b]pyrazines", Farmaco, Edizione Scientifica (1982), 37(2), 116-22 Retrieved from :Chemical Abstracts AN 96:142805[on line, retrieved on 2003. 07. 28] RN:81198-03-0, 81198-04-1, 81198-05-2, 81198-06-3の化合物	1-19, 24-49
X	Costanzo, A., 他, "Synthesis of some new fluorine-containing 5-amino-1,3-disubstituted pyrazoles and 1H-pyrazolo[3,4-b]pyridines", Journal of Heterocyclic Chemistry (1979), 16(6), 1141-5 Retrieved from :Chemical Abstracts AN 92:146665[on line, retrieved on 2003. 07. 28] RN:72411-60-0, 72411-62-2, 72411-69-9, 72411-71-3, 72411-72-4, 72411-60-0の化合物	1-19, 24-49
X	Kocevar, M., 他, "3-Diazopyrazolo[3,4-b]pyridine, a versatile synthon for new heterocyclic systems", Journal of Heterocyclic Chemistry (1978), 15(7), 1175-84 Retrieved from :Chemical Abstracts AN 90:22859[on line, retrieved on 2003. 07. 28] RN:65452-77-9の化合物	1-19, 24-49

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
PX	WO 02/083648 A1 (エーザイ株式会社) 2002. 10. 24 請求の範囲 (ファミリーなし)	20-58
A	WO 00/56710 A1 (GLAXO GROUP LIMITED) 2000. 09. 28 請求の範囲 & AU 3505000 A & GB 9904933 A & EP 1165514 A & US 6350747 B & JP 2002-540097 A	50-58
A	WO 99/20624 A1 (F. HOFFMANN-LA ROCHE AG) 1999. 04. 29 請求の範囲 & AU 9749998 A & ZA 9809529 A & EP 1025102 A & US 6316464 B & JP 2001-520227 A & CA 2306870 A & NO 20001940 A & BR 9812944 A & PL 340412 A & HR 20000209 A & HU 100348 A & NZ 503685 A	50-58
A	WO 99/7705 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 1999. 02. 18 請求の範囲 & AU 8773098 A & EP 1003746 A & US 6255485 B & JP 2001-516694 A	50-58
A	WO 98/52948 A1 (THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 1998. 11. 26 請求の範囲 & AU 7489698 A & EP 986561 A & CA 2208580 A & US 5843943 A & JP 11-502193 A & EP 801568 A	50-58

## A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））の続き

A61K31/4178, 31/4184, 31/427, 31/55, 31/454, 31/4245, 31/407, A61P21/00, 25/00, 25/14, 25/16, 25/28, 29/00, 37/06, 43/00

## B. 調査を行った分野 の続き

A61K31/4178, 31/4184, 31/427, 31/55, 31/454, 31/4245, 31/407, A61P21/00, 25/00, 25/14, 25/16, 25/28, 29/00, 37/06, 43/00

## 第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT 17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 59-61 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。  
つまり、  
ヒトの治療方法に係る発明が記載されている。
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

## 続葉参照

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## 第Ⅱ欄の続き

請求の範囲 1 - 4 に係る発明は、式(I)で表される化合物に；請求の範囲 5 - 1 9 に係る発明は、式(II)で表される化合物に；請求の範囲 2 0 - 2 3 に係る発明は、式(III)で表される化合物に、それぞれ関するものである。(なお、請求の範囲 2 4 - 4 9 は、上記の三群の化合物をそれぞれ引用するものである。) いずれの一般式においても、その置換基が択一的に記載されており、非常に多数の化合物群が包含されている。ここで、上記化合物群に共通する技術的特徴とは、わずかにインダゾール構造に結合する環を有する点のみである。

しかし、種々の疾患の治療に有用なものとして、そのような骨格を有する化合物は公知のものであり(例えば JP 4-247079 A 及び JP 2000-501105 A を参照のこと。)、かかる構造をもって上記化合物群及びその製造方法が単一の一般的発明概念を形成するように連関しているということはできない。

また、請求項 5 0 - 5 8 に係る発明は、上記化合物を有効成分として含有する医薬組成物に関するものであるが、上述の文献にはこれらの作用についても記載されているから、同様である。

従って、上記各発明は発明の単一性を有さないものである。

## 調査を行った分野の範囲について

本願発明に係る化合物は請求の範囲 1 の式(I)で表されるものであるが、これは非常に多数の化合物群が包含されている。しかし、P C T 5 条に規定されるように開示され、また P C T 6 条に規定されるように明細書に裏付けられているものは、上記化合物群のうちごくわずかのものにすぎない。

従って、調査は、本願明細書に具体的に記載されている化合物を中心に行った。